



Programme de  
GESTION THÉRAPEUTIQUE  
des médicaments

# REVUE DES ANTIBIOTIQUES UTILISÉS POUR LE TRAITEMENT D'UNE INFECTION À *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* RÉSISTANT À LA MÉTHICILLINE CHEZ LE PATIENT ADULTE HOSPITALISÉ

## PROGRAMME DE GESTION THÉRAPEUTIQUE DES MÉDICAMENTS

---

*Revue de traitement*

Le PGTM est une initiative des cinq centres hospitaliers universitaires du Québec



---

Approuvé par le comité scientifique du PGTM le 13 mars 2012

## ***AVIS***

Les recommandations émises dans ce document au regard d'un médicament donné sont conformes aux informations scientifiques disponibles au moment de la publication. Toutefois, ces recommandations n'ont aucunement pour effet de remplacer le jugement du clinicien. Les recommandations du PGTM sont faites à titre indicatif et n'engagent aucune responsabilité pouvant résulter de leur utilisation. En conséquence, le PGTM ne pourra être tenu responsable de dommages de quelque nature que ce soit au regard de l'utilisation de ces recommandations pour les soins prodigués aux individus ou le diagnostic des maladies.

Le lecteur est prié de prendre note que la version du présent document est à jour au mois de mars de l'année 2012. Le PGTM se réserve le droit en tout temps de modifier ou retirer les documents qui apparaissent sur son site, suite à la publication de nouvelles données.

## TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ.....	5
SECTION 1. DESCRIPTION SOMMAIRE DE L'ÉTUDE.....	8
1.1 ÉTAT DE LA SITUATION.....	8
1.2 MÉTHODOLOGIE.....	9
SECTION 2. COMPARAISONS DES ANTIBIOTIQUES ÉTUDIÉS.....	10
2.1 STATUT.....	10
SANTÉ CANADA.....	10
INESSS.....	11
FDA 12	
EMA.....	13
2.1.2 INDICATIONS NON OFFICIELLES.....	14
2.2 MÉCANISME D'ACTION.....	14
2.2.1 VANCOMYCINE[6].....	14
2.2.2 DAPTOMYCINE[8].....	15
2.2.3 LINÉZOLIDE[9].....	15
2.2.4 TÉLAVANCINE.....	15
2.2.5 TIGÉCYCLINE[17].....	15
2.3 PHARMACOCINÉTIQUE.....	16
2.4. POSOLOGIE ET POPULATION SPÉCIALE.....	18
2.5 EFFETS INDÉSIRABLES.....	21
2.5.1 VANCOMYCINE.....	21
2.5.2 DAPTOMYCINE.....	21
2.5.3 LINÉZOLIDE.....	21
2.5.4 TÉLAVANCINE.....	21
2.5.5 TIGÉCYCLINE.....	22
2.6 PRÉCAUTIONS ET CONTRE-INDICATIONS.....	22
2.6.1 VANCOMYCINE.....	22
2.6.2 DAPTOMYCINE.....	22
2.6.3 LINÉZOLIDE.....	22
2.6.4 TÉLAVANCINE.....	23
2.6.5 TIGÉCYCLINE.....	23
2.7 PRÉPARATION / STABILITÉ / PARTICULARITÉS.....	24
SECTION 3. COUVERTURE ANTIMICROBIENNE.....	25
3.1 VALEURS DE RÉFÉRENCES POUR LA SENSIBILITÉ DU STAPHYLOCOCCUS AUREUS AUX AGENTS ANTI-SARM SELON LE CLSI ET L'EUCAST.....	25
3.2 RÉSISTANCE BACTÉRIENNE.....	25
SECTION 4. REVUE DE LA LITTÉRATURE.....	26
4.1 MÉTA-ANALYSES, REVUES SYSTÉMATIQUES, ÉTUDES CLINIQUES.....	26
4.1.1 LIGNES DIRECTRICES DE L'IDSA [3].....	26
4.1.2 LIGNES DIRECTRICES DU PHARMACIST'S LETTER [40].....	31
4.1.3 LIGNES DIRECTRICES POUR LA PROPHYLAXIE ET LE TRAITEMENT DES INFECTIONS À SARM AU ROYAUME UNI [41].....	31

4.1.4 MÉTA-ANALYSE GÉNÉRALE SUR LE SARM [5].....	32
4.1.5 VANCOMYCINE .....	34
4.1.6 DAPTOMYCINE .....	34
4.1.7 LINÉZOLIDE .....	36
4.1.8 TÉLAVANCINE.....	41
4.1.9 TIGÉCYCLINE .....	43
<b>SECTION 5. SOMMAIRES DES DONNÉES PHARMACOÉCONOMIQUES.....</b>	<b>47</b>
5.1 COÛT D'ACQUISITION POUR LES HÔPITAUX* ET IMPLICATIONS BUDGÉTAIRES.....	47
5.2 DONNÉES PHARMACOÉCONOMIQUES .....	47
<b>SECTION 6. ANALYSE ET RECOMMANDATIONS .....</b>	<b>48</b>
6.1 CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES.....	48
6.2 CONSIDÉRATIONS PORTANT SUR LA DAPTOMYCINE.....	49
6.3 CONSIDÉRATIONS PORTANT SUR LE LINÉZOLIDE .....	50
6.4 CONSIDÉRATIONS PORTANT LA TÉLAVANCINE .....	51
6.5 CONSIDÉRATIONS PORTANT SUR LA TIGÉCYCLINE.....	51
<b>SECTION 7. AUTEURS ET RÉVISEURS .....</b>	<b>55</b>
<b>SECTION 8. BIBLIOGRAPHIE ET RÉFÉRENCES .....</b>	<b>56</b>
<b>ANNEXE 1 ALGORITHME DE TRAITEMENT - INFECTION À STAPHYLOCOCCUS AUREUS RÉSISTANT À LA MÉTHICILLINE (SARM) CHEZ LE PATIENT ADULTE HOSPITALISÉ .....</b>	<b>59</b>
<b>ANNEXE 2 ÉTUDES ÉVALUÉES.....</b>	<b>60</b>
2.1 ÉTUDES GÉNÉRALES.....	60
ÉTUDES RETENUES.....	60
2.2 DAPTOMYCINE .....	61
ÉTUDES RETENUES.....	61
2.3 LINÉZOLIDE .....	63
ÉTUDES RETENUES.....	63
2.4 TÉLAVANCINE .....	71
ÉTUDES RETENUES.....	71
2.5 TIGÉCYCLINE .....	75
ÉTUDES RETENUES.....	75
<b>ANNEXE 3 ANALYSE DE LA FDA-TIGÉCYCLINE .....</b>	<b>80</b>
<b>ANNEXE 4 RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE .....</b>	<b>81</b>
<b>ANNEXE 5 LISTE DES ABRÉVIATIONS UTILISÉES .....</b>	<b>83</b>

## RÉSUMÉ

---

### Résumé des résultats

Plusieurs antibiotiques offrant une couverture contre le *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM) ont été commercialisés au cours des dernières années au Canada. Dans le but de guider les centres hospitaliers universitaires du Québec (CHU) dans le choix des antibiotiques à sélectionner sur la liste de médicaments de leur établissement, le PGTM a eu le mandat d'étudier les différents antibiotiques intraveineux disponibles pour traiter les patients adultes hospitalisés, infectés par un SARM.

Il en ressort que :

- La vancomycine demeure l'antibiotique de référence (ou de comparaison) dans la majorité des études publiées;
- La vancomycine a été étudiée alors que les nouvelles recommandations de suivi des dosages plasmatiques n'étaient pas encore diffusées ou publiées, ce qui peut limiter les conclusions associées à son efficacité ou à son innocuité en comparaison des différents agents évalués. Cependant, aujourd'hui encore, la quantité de données probantes associée aux nouvelles cibles demeure faible, et peu de données cliniques corroborent cette pratique qui, bien qu'elle soit de plus en plus en vigueur, devra être mieux étayée;
- En l'absence de résistance ou de contre-indications à la vancomycine, les données publiées, actuellement disponibles, ne permettent pas de démontrer une supériorité des nouveaux antibiotiques par rapport à celle-ci pour le traitement d'une infection à SARM. Cependant, la publication récente de l'étude ZEPHYR apporte des données supplémentaires et nouvelles, permettant de placer le linézolide en première intention de traitement de la pneumonie nosocomiale à SARM, au même titre que la vancomycine.
- Tous les nouveaux antibiotiques évalués sont indiqués pour le traitement des infections de la peau et des annexes cutanées, y compris les infections à SARM. Les autres indications reconnues varient selon les agents.
- Pour le traitement des infections de la peau et des annexes cutanées, les données publiées ne permettent pas de différencier les nouveaux agents pour statuer sur la supériorité de l'un par rapport à l'autre;
- Dans la majorité des études publiées, la population infectée par le SARM provient d'analyses de sous-groupes, dont le protocole de recherche initial n'était pas conçu pour évaluer précisément cette population. On rapporte généralement un nombre insuffisant de patients pour atteindre une puissance statistique permettant de tirer des conclusions. Beaucoup de biais méthodologiques sont aussi présents, ce qui limite la validité des conclusions tirées par les auteurs. Même les méta-analyses ne permettent pas de statuer clairement;
- Les lignes directrices de l'IDSA confirment le peu de données probantes sur le sujet et précisent que plusieurs de leurs recommandations reposent sur des études observationnelles ou de petites séries de cas combinées à des avis d'experts. La gradation A1 pour plusieurs des recommandations est d'ailleurs remise en question par le PGTM.

## **Recommandations du comité scientifique du PGTM**

Selon la littérature consultée, la vancomycine est encore reconnue comme le traitement de première intention des infections causées par le SARM, aucune supériorité n'ayant pu être clairement démontrée avec tout autre antibiotique. C'est pourquoi, pour un traitement prouvé ou empirique d'une infection à SARM, le PGTM recommande de positionner sur la liste de médicaments des CHU les différents agents sélectionnés en deuxième intention de traitement, lorsque la vancomycine ne peut être utilisée en raison d'allergie, d'intolérance, de contre-indications ou d'inefficacité. Le linézolide fait exception à cette recommandation. De récentes données permettent de le recommander en première intention de traitement de la pneumonie nosocomiale à SARM, au même titre que la vancomycine.

### ▪ **VANCOMYCINE**

Le PGTM recommande la vancomycine comme agent de première intention pour le traitement d'une infection à SARM, quel que soit le diagnostic.

### ▪ **LINÉZOLIDE**

Le PGTM recommande le linézolide comme agent de première intention uniquement pour le traitement de la pneumonie nosocomiale causée par le SARM, au même titre que la vancomycine. Cependant, le clinicien devrait garder à l'esprit que, bien que des données probantes justifient cette position, le risque d'apparition de résistance à plus ou moins long terme demeure une préoccupation importante. Une résistance au linézolide pourrait avoir des conséquences néfastes, d'où l'importance de bien cibler la clientèle qui pourrait bénéficier de cet antibiotique en première intention.

### **Autres options**

(Si, pour un traitement prouvé ou empirique d'une infection à SARM, la vancomycine ne peut être utilisée en raison d'allergie, d'intolérance, de contre-indications ou d'inefficacité.)

#### ▪ **LINÉZOLIDE**

- Pour toutes les indications du linézolide, il faut privilégier la voie orale lorsque cela est possible.
- infections compliquées de la peau et des annexes cutanées, y compris le pied diabétique (sans ostéomyélite);
- pneumonies extrahospitalières;

#### ▪ **DAPTOMYCINE**

- endocardite du cœur droit;
- bactériémie;
- infection compliquée de la peau et des annexes cutanées, lorsqu'aucun des autres agents recommandés par le PGTM ne peut être utilisé.

#### ▪ **TIGÉCYCLINE**

Le PGTM ne recommande pas l'utilisation de la tigécycline pour le traitement des infections compliquées de la peau et des annexes cutanées (seule indication reconnue par Santé Canada pour le SARM) en raison :

- du peu de données disponibles pour cette population;
- du profil d'innocuité plus favorable avec les autres options disponibles (risque accru de mortalité avec cet agent, tel que l'a publié la FDA).

Le PGTM croit que la tigécycline pourrait être prise en considération uniquement lorsque toutes les autres options disponibles ont dû être écartées.

▪ **TÉLAVANCINE**

Le PGTM ne voit actuellement pas de place pour la télavancine sur la liste des médicaments des CHU. Ses caractéristiques ne permettent pas de la positionner de façon avantageuse et sécuritaire par rapport aux autres options de traitements disponibles, bien que son efficacité pour le traitement de la pneumonie ou d'une infection compliquée de la peau et de ses annexes ne soit pas remise en question. Les données d'innocuité plus incertaines poussent le PGTM à demeurer prudent face à ce produit et propose d'attendre que des données plus nombreuses soient disponibles avant d'en recommander l'utilisation.

**AUTRES :**

On retrouve dans différentes publications la daptomycine ou le linézolide pour le traitement lors des diagnostics suivants :

- ostéomyélite ou arthrite septique,
- infection de cathéter,
- infection du système nerveux central,
- neutropénie fébrile.

Cependant, les données étant trop peu nombreuses et de qualité très variable, elles ne permettent pas d'appuyer l'usage habituel de la daptomycine ou du linézolide dans ces indications. Le PGTM ne peut donc pas se prononcer sur l'efficacité de ces agents.

**Recommandation du comité exécutif**

Le comité exécutif du PGTM recommande, pour des raisons économiques, la vancomycine seule comme agent de première intention pour le traitement prouvé ou empirique d'une infection à SARM, quel que soit le diagnostic, incluant la pneumonie nosocomiale.

## SECTION 1. DESCRIPTION SOMMAIRE DE L'ÉTUDE

---

### 1.1 État de la situation

Le *Staphylococcus aureus* est l'un des principaux pathogènes impliqués dans les infections nosocomiales. Il est l'agent le plus fréquemment impliqué dans les bactériémies, responsable de nombreuses infections de site chirurgical et d'un nombre considérable de pneumonies nosocomiales. L'émergence de la résistance du *S. aureus* est inquiétante. Les conséquences d'une infection à *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM) sont majeures, c'est pourquoi l'approche empirique du traitement de ces infections nosocomiales doit être bien évaluée[1].

Les infections à SARM sont associées à une morbidité et à une mortalité préoccupantes, ainsi qu'à des coûts non négligeables. L'incidence de bactériémie à SARM en 2008-09 dans les centres hospitaliers du Québec était de 28,2 %. Dans son rapport de 2009, l'INSPQ estime à 14 000 \$ et 28 000 \$ les coûts moyens respectifs pour traiter une infection ou bactériémie à SARM. De plus, le séjour hospitalier est prolongé en moyenne de quatorze jours[2].

Dans les dernières années, plusieurs médicaments qui offrent une couverture contre le SARM ont été commercialisés sur le marché canadien. Dans le but de guider les centres hospitaliers universitaires du Québec (CHU) dans le choix des antibiotiques à sélectionner sur la liste de médicaments de leur établissement, le PGTM a eu le mandat d'étudier les différents antibiotiques intraveineux disponibles pour traiter les patients adultes hospitalisés infectés par un SARM.

- Il est à noter que la vancomycine occupe encore aujourd'hui une place importante dans le traitement des infections à SARM et figure sur toutes les listes de médicaments des CHU. Le PGTM n'a donc pas remis en question son inscription sur les listes de médicaments ainsi que sa place en première intention de traitement de ces infections. Cependant, plusieurs publications rapportent que la résistance à la vancomycine est un phénomène qui est en progression. Elles proposent que cette substance ne soit plus le médicament utilisé en première intention de traitement lorsque des concentrations minimales inhibitrices (CMI) sont supérieures à 2 µg/ml[3]. De plus, des recommandations assez récentes associent l'action de la vancomycine au creux plasmatique et préconisent de viser des concentrations de vancomycine supérieures (c.-à-d. 15-20 µg/ml) à celles traditionnellement visées (5-10 µg/ml)[3]. La majorité des études publiées ont été réalisées avant l'application de ces nouvelles normes. L'efficacité et l'innocuité de la vancomycine n'ont peut-être pas été bien évaluées par rapport aux nouveaux agents, et il serait intéressant de les comparer avec les nouvelles pratiques. Ces nouvelles cibles sont basées sur des données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques et, aujourd'hui encore, la quantité de données probantes qui leur est associée demeure faible. Peu de données cliniques corroborent cette pratique qui, bien qu'elle soit de plus en plus en vigueur, devra être mieux étayée. Les résultats de l'étude ZEPHYR[4] permettent d'ailleurs de remettre en question cette façon de faire, puisqu'aucune association entre des creux plus élevés et une efficacité supérieure n'a pu être démontrée.

Le choix d'un antibiotique contre le SARM dépend de plusieurs facteurs, dont l'activité *in vivo*, la pharmacocinétique, l'innocuité, le potentiel de résistance et les coûts[5]. Le but de ce document consiste à positionner les agents suivants :

- Daptomycine (Cubicin<sup>MD</sup>)
- Linézolide (Zyvoxam<sup>MD</sup>)
- Télavancine (Vibativ<sup>MD</sup>)
- Tigécycline (Tygacil<sup>MD</sup>)



D'autres agents couvrant le SARM peuvent être obtenus par le Programme d'accès spécial de Santé Canada mais ne seront pas abordés dans le présent document, puisqu'ils ne sont pas commercialisés. Le but étant de sélectionner les différents antibiotiques pour une utilisation hospitalière, le SARM communautaire et les différents traitements oraux n'ont pas non plus été abordés. Toutes les mesures complémentaires préventives d'hygiène, chirurgicales ou autres, bien qu'elles soient nécessaires à un bon contrôle des infections nosocomiales à SARM, ne seront pas décrites.

L'objectif de cette revue consiste donc à émettre des recommandations pour positionner les antibiotiques précédemment cités, utilisés pour le traitement des infections à SARM chez le patient adulte hospitalisé.

## **1.2 Méthodologie**

Pour émettre des recommandations, le PGTM a d'abord effectué une revue de la documentation scientifique pour chacun des médicaments à l'étude. La recherche avait pour but de déterminer les méta-analyses, les essais cliniques ainsi que les lignes directrices d'organismes reconnus. La recherche par mots clés est décrite en annexe du document. À la suite de la recherche de littérature, chacune des publications retenues a fait l'objet d'une critique objective. Notons que la description complète de la méthodologie d'évaluation du PGTM est disponible dans le guide méthodologique à [www.pgtm.qc.ca](http://www.pgtm.qc.ca) (sélection et critiques des références retenues, grilles de cotation, prises de position, révision des documents, etc.).

Le PGTM a ensuite procédé à une évaluation sommaire de chacun des antibiotiques suivants afin de mieux les positionner : linézolide, tigécycline, télavancine. Une mise à jour de l'évaluation de la daptomycine a été intégrée dans le présent document. Ainsi, les évaluations sommaires du PGTM ont permis l'élaboration de ce document général sur le SARM et ont contribué à la prise de décision.

Le PGTM s'est aussi informé sur les études en cours afin de prendre connaissance des perspectives d'avenir associées à chacun de ces antibiotiques. Cependant, tel qu'il est établi dans la méthodologie du PGTM, les données non publiées ne sont pas prises en considération dans les recommandations finales. Il en est de même pour les séries ou rapports de cas qui n'ont pas été retenus aux fins d'analyse, à moins d'absolue nécessité (ex. effets indésirables, données pendant la grossesse ou l'allaitement).

Comme nous l'avons mentionné ci-dessus, la place de la vancomycine n'a pas été remise en question, puisqu'elle sert de comparateur dans pratiquement toutes les études et que plusieurs lignes directrices continuent de la positionner en première intention pour le traitement d'un SARM, en l'absence de contre-indications. Le PGTM a donc décidé de respecter ce statut et de la positionner de la même façon.

En résumé, afin d'émettre ses recommandations, le PGTM a :

- évalué et mis en évidence les données probantes pour chacun des antibiotiques visés à la suite d'une revue exhaustive et critique de la littérature scientifique;
- tenu compte des recommandations émises par les lignes directrices retenues;
- tenu compte des indications officielles reconnues par les organismes dirigeants, principalement ceux canadiens (Santé Canada, INESSS);
- tenu compte du statut particulier de la vancomycine sans analyse formelle;
- pris certaines décisions par consensus d'experts lorsque les données publiées ne permettaient pas de trancher;
- consulté et fait approuver le document final par des experts en microbiologie infectiologie.

## SECTION 2. COMPARAISONS DES ANTIBIOTIQUES ÉTUDIÉS

### 2.1 Statut

#### Santé Canada

VANCOMYCINE	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Infections graves à staphylocoques ou mettant en danger la vie du patient ne pouvant recevoir de pénicillines ni de céphalosporines ou qui n'a pas répondu favorablement à ces antibiotiques ou qui est atteint d'une infection à staphylocoques résistants aux autres antibiotiques, y compris la méthicilline.</li> <li>· Les capsules peuvent être administrées par voie orale pour le traitement de l'entérocolite staphylococcique et de la colite pseudomembraneuse liée à la prise d'antibiotiques, causée par <i>C. difficile</i>. [6]</li> </ul>
DAPTOMYCINE Cubicin <sup>MD</sup> Sunovion – Cubist Pharmaceuticals	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Infections compliquées de la peau et des tissus mous causées par les souches sensibles des microorganismes Gram positif suivants : <i>Staphylococcus aureus</i> (y compris les souches résistantes à la méthicilline), <i>Streptococcus pyogenes</i> et <i>Streptococcus agalactiae</i>.</li> <li>· Infections du sang (bactériémies) à <i>Staphylococcus aureus</i>, y compris l'endocardite infectieuse droite (valve naturelle) à <i>Staphylococcus aureus</i>, causées par les souches sensibles à la méthicilline et les souches résistantes à la méthicilline. <a href="http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/prodpharma/sbd_smd_2008_cubicin_102320-fra.pdf">http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/prodpharma/sbd_smd_2008_cubicin_102320-fra.pdf</a></li> </ul>
LINÉZOLIDE Zyvoxam <sup>MD</sup> Pfizer	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Infections à <i>E. faecium</i> résistant à la vancomycine : infections intra-abdominales, infections de la peau et des annexes cutanées et infections des voies urinaires (y compris les cas s'accompagnant d'une bactériémie).</li> <li>· Pneumonie nosocomiale causée par <i>S. aureus</i> (souche sensible et résistante à la méthicilline) ou <i>S. pneumoniae</i> (souche sensible à la pénicilline seulement).</li> <li>· Pneumonie extrahospitalière causée par <i>S. pneumoniae</i> (souche sensible à la pénicilline seulement), y compris les cas s'accompagnant d'une bactériémie, ou <i>S. aureus</i> (souche sensible et résistante à la méthicilline).</li> <li>· Infections compliquées de la peau et des annexes cutanées, y compris les infections du pied diabétique sans menace d'amputation ni ostéomyélite, causées par <i>S. aureus</i> (souche sensible et résistante à la méthicilline), <i>S. pyogenes</i> ou <i>S. agalactiae</i>.</li> <li>· Infections non compliquées de la peau et des annexes cutanées causées par <i>S. aureus</i> (souche sensible à la méthicilline seulement) ou <i>S. pyogenes</i>. <a href="http://webprod3.hc-sc.gc.ca/dpd-bdpp/info.do?lang=fra&amp;code=67616">http://webprod3.hc-sc.gc.ca/dpd-bdpp/info.do?lang=fra&amp;code=67616</a></li> </ul>
TÉLAVANCINE Vibativ <sup>MD</sup> Astellia Pharma	<p>Indiquée pour le traitement des patients adultes atteints d'infections compliquées de la peau et des structures cutanées causées par des isolats sensibles des germes Gram positif suivants : <i>Staphylococcus aureus</i> (y compris les isolats sensibles et résistants à la méthicilline), <i>Streptococcus pyogenes</i>, <i>Streptococcus agalactiae</i>, groupe <i>Streptococcus anginosus</i> (comprend <i>S. anginosus</i>, <i>S. intermedius</i> et <i>S. constellatus</i>) et <i>Enterococcus faecalis</i> (isolats sensibles à la vancomycine seulement). <a href="http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/prodpharma/sbd-smd/phase1-decision/drug-med/nd_ad_2009_vibativ_107792-fra.pdf">http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/prodpharma/sbd-smd/phase1-decision/drug-med/nd_ad_2009_vibativ_107792-fra.pdf</a></p>
TIGÉCYCLINE Tygacil <sup>MD</sup> Pfizer	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Les infections compliquées de la peau et des structures cutanées, causées par <i>Escherichia coli</i>, <i>Enterococcus faecalis</i> (seulement les souches sensibles à la vancomycine), <i>Staphylococcus aureus</i> (souches sensibles ou résistantes à la méthicilline), <i>Streptococcus agalactiae</i>, <i>Streptococcus anginosus</i>, <i>Streptococcus pyogenes</i>, <i>Enterobacter cloacae</i>, <i>Klebsiella pneumoniae</i> ou <i>Bacteroides fragilis</i>.</li> <li>· Les infections intra-abdominales compliquées (IIAc) causées par <i>Citrobacter freundii</i>, <i>Enterobacter cloacae</i>, <i>Escherichia coli</i>, <i>Klebsiella oxytoca</i>, <i>Klebsiella pneumoniae</i>, <i>Enterococcus faecalis</i> (seulement les souches sensibles à la vancomycine), <i>Staphylococcus aureus</i> (seulement les souches sensibles à la méthicilline), le groupe <i>Streptococcus anginosus</i> (y compris <i>S. anginosus</i>, <i>S. intermedius</i> et <i>S. constellatus</i>), <i>Bacteroides fragilis</i>, <i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>, <i>Bacteroides uniformis</i>, <i>Bacteroides vulgatus</i>, <i>Clostridium perfringens</i> ou <i>Peptostreptococcus micros</i>.</li> <li>· La pneumonie extrahospitalière (seulement les infections légères ou modérées) causée par <i>Haemophilus influenzae</i>, <i>Streptococcus pneumoniae</i> (seulement les isolats sensibles à la pénicilline), <i>Mycoplasma pneumoniae</i> ou <i>Chlamydia pneumoniae</i>. <a href="http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/prodpharma/sbd_smd_2007_tygacil_094870-fra.pdf">http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/prodpharma/sbd_smd_2007_tygacil_094870-fra.pdf</a></li> </ul>

**INESSS**

VANCOMYCINE	Inscrite à liste de la RAMQ sans restriction. <a href="http://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/professionnels/medicaments/listmed/pdf/originale/liste_medicaments.pdf">http://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/professionnels/medicaments/listmed/pdf/originale/liste_medicaments.pdf</a>
DAPTOMYCINE	Refusée deux fois : 1- pour valeur thérapeutique (février 2011) et 2- aspects économiques et pharmacoéconomiques (juin 2008) <a href="http://www.inesss.qc.ca/">http://www.inesss.qc.ca/</a> Site consulté le 08/09/2011
LINÉZOLIDE	Voie orale : <ul style="list-style-type: none"> <li>. Pour le traitement des infections prouvées ou présumées à staphylocoques résistants à la méthicilline lorsque la vancomycine est inefficace, contre-indiquée ou non tolérée;</li> <li>. Pour le traitement des infections prouvées à entérocoques résistants à la vancomycine.</li> </ul> Voie intraveineuse : <ul style="list-style-type: none"> <li>. Pour le traitement des infections prouvées ou présumées à staphylocoques résistants à la méthicilline lorsque la vancomycine est inefficace, contre-indiquée ou non tolérée et que le linézolide par la voie orale ne peut être utilisé;</li> <li>. Pour le traitement des infections prouvées à entérocoques résistants à la vancomycine lorsque le linézolide par la voie orale ne peut être utilisé.</li> </ul> <a href="http://www.inesss.qc.ca/">http://www.inesss.qc.ca/</a> Site consulté le 08/09/2011
TÉLAVANCINE	Non évaluée <a href="http://www.inesss.qc.ca/">http://www.inesss.qc.ca/</a> Site consulté le 08/09/2011
TIGÉCYCLINE	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Traitement des infections compliquées cutanées polymicrobiennes prouvées ou présumées à staphylocoques résistants à la méthicilline (SARM) :           <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ nécessitant une antibiothérapie ciblant simultanément le SARM et les bactéries Gram négatif</li> <li>et</li> <li>▪ lorsque la vancomycine en combinaison avec un autre antibiotique est inefficace, contre-indiquée ou non tolérée;</li> </ul> </li> <li>. Traitement des infections compliquées intra-abdominales, en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance à un traitement de première intention.</li> </ul> <a href="http://www.inesss.qc.ca/">http://www.inesss.qc.ca/</a> Site consulté le 08/09/2011

FDA

VANCOMYCINE	<p>Utilisée contre les bactéries Gram positif.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>. Infections bactériennes, souches sensibles de <i>Staphylococcus</i> y compris celui résistant à la méthicilline, streptocoques, y compris <i>Streptococcus viridans</i> ou <i>bovis</i> (seule ou en combinaison avec un aminoside), <i>Enterococcus faecalis</i> (en combinaison avec un aminoside) et diphtéroïdes.</li> <li>. Prophylaxie antibiotique endocardite : procédures dentaires, procédures du système digestif, investigation du système urogénital</li> <li>. Traitement de l'endocardite</li> <li>. Méningite</li> <li>. Péritonite associée à dialyse péritonéale</li> <li>. Entéocolite pseudomembraneuse</li> <li>. Entéocolite à staphylocoque</li> </ul> <p><a href="http://sitemaker.umich.edu/mc10/vancomycin">http://sitemaker.umich.edu/mc10/vancomycin</a></p>
DAPTOMYCINE	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Infections compliquées de la peau et des tissus mous causées par les souches sensibles des micro-organismes Gram positif suivants : <i>Staphylococcus aureus</i> (y compris les souches résistantes à la méthicilline), <i>Streptococcus pyogenes</i> et <i>Streptococcus agalactiae</i>, <i>Streptococcus dysgalactiae</i>, subsp. <i>equisimilis</i>, et <i>Enterococcus faecalis</i> (isolats sensibles à la vancomycine seulement).</li> </ul> <p>Une thérapie combinée peut être cliniquement indiquée si des pathogènes, y compris des bactéries Gram négatif ou organismes anaérobies, sont suspectés ou si leur présence est établie.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>. Infections du sang (bactériémies) à <i>Staphylococcus aureus</i>, y compris l'endocardite infectieuse droite à <i>Staphylococcus aureus</i>, causées par les souches sensibles à la méthicilline et les souches résistantes à la méthicilline.</li> </ul> <p><a href="http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm">http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm</a></p>
LINÉZOLIDE	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Infections à <i>Enterococcus faecium</i> résistant à la vancomycine, y compris les cas de bactériémie concomitante.</li> <li>. Pneumonies nosocomiales causées par le <i>Staphylococcus aureus</i> (sensible ou résistant à la méthicilline) ou <i>Streptococcus pneumoniae</i> (y compris les souches multirésistantes).</li> <li>. Infections compliquées de la peau et de ses annexes, y compris le pied diabétique (sans ostéomyélite) causées par le <i>Staphylococcus aureus</i> (sensible et résistant à la méthicilline), <i>Streptococcus pyogenes</i>, ou <i>Streptococcus agalactiae</i>.</li> <li>. Infections non compliquées de la peau et de ses annexes causées par le <i>Staphylococcus aureus</i> sensible à la méthicilline, ou le <i>Streptococcus pyogenes</i>.</li> </ul> <p><a href="http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/021130s016,021131s013,021132s014lbl.pdf">http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/021130s016,021131s013,021132s014lbl.pdf</a></p>
TÉLAVANCINE	<p>Pour le traitement des patients adultes atteints d'infection compliquée de la peau et des structures cutanées causées par des isolats sensibles des Gram positif suivants : <i>Staphylococcus aureus</i> (y compris les isolats sensibles et résistants à la méthicilline), <i>Streptococcus pyogenes</i>, <i>Streptococcus agalactiae</i>, groupe <i>Streptococcus anginosus</i> (y compris <i>S. anginosus</i>, <i>S. intermedius</i> et <i>S. constellatus</i>) ou <i>Enterococcus faecalis</i> (isolats sensibles à la vancomycine seulement).</p> <p><a href="http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm">http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm</a></p>
TIGÉCYCLINE	<p>Infections compliquées de la peau et des tissus mous causées par <i>Escherichia coli</i>, <i>Enterococcus faecalis</i> (isolats sensibles à la vancomycine), <i>Staphylococcus aureus</i> (isolats sensibles et résistants à la méthicilline), <i>Streptococcus agalactiae</i>, <i>Streptococcus anginosus</i> grp. (y compris <i>S. anginosus</i>, <i>S. intermedius</i> et <i>S. constellatus</i>), <i>Streptococcus pyogenes</i>, <i>Enterobacter cloacae</i>, <i>Klebsiella pneumoniae</i> et <i>Bacteroides fragilis</i>.</p> <p>Infections intra-abdominales compliquées causées par <i>Citrobacter freundii</i>, <i>Enterobacter cloacae</i>, <i>Escherichia coli</i>, <i>Klebsiella oxytoca</i>, <i>Klebsiella pneumoniae</i>, <i>Enterococcus faecalis</i> (isolats sensibles à la vancomycine), <i>Staphylococcus aureus</i> (isolats sensibles et résistants à la méthicilline), <i>Streptococcus anginosus</i> grp. (y compris <i>S. anginosus</i>, <i>S. intermedius</i> et <i>S. constellatus</i>), <i>Bacteroides fragilis</i>, <i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>, <i>Bacteroides uniformis</i>, <i>Bacteroides vulgatus</i>, <i>Clostridium perfringens</i> et <i>Peptostreptococcus micros</i>.</p> <p>Pneumonie bactérienne acquise en communauté, causée par <i>Streptococcus pneumoniae</i> (isolats sensibles à la pénicilline), y compris les infections s'accompagnant de bactériémie, <i>Haemophilus influenzae</i> (souches non productrices de <math>\beta</math>-lactamase) et <i>Legionella pneumophila</i>.</p> <p><a href="http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm">http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm</a></p>

**EMEA**

VANCOMYCINE	L'EMEA n'a pas statué sur ce produit de façon spécifique mais renvoie aux autorités de santé nationales de chacun des pays. La vancomycine est disponible dans plusieurs pays européens.
DAPTOMYCINE	Indiquée pour le traitement des infections compliquées de la peau et des tissus mous chez l'adulte. Une extension des indications thérapeutiques inclut le traitement de l'endocardite infectieuse droite due au <i>Staphylococcus aureus</i> et la bactériémie à <i>Staphylococcus aureus</i> associée à une endocardite infectieuse du cœur droit ou à une infection compliquée des tissus mous. <a href="http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000637/human_med_000730.jsp&amp;murl=menus/medicines/medicines.jsp&amp;mid=WC0b01ac058001d124">http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000637/human_med_000730.jsp&amp;murl=menus/medicines/medicines.jsp&amp;mid=WC0b01ac058001d124</a>
LINÉZOLIDE	L'EMEA n'a pas statué de façon spécifique sur ce produit mais renvoie aux autorités de santé nationales de chacun des pays. Le linézolide est disponible dans plusieurs pays européens.
TÉLAVANCINE*	*Autorisation de commercialisation en date du 2 septembre 2011 Indication : Traitement des pneumonies nosocomiales chez l'adulte, y compris les pneumonies associées au respirateur, connues ou suspectées d'être causées par un SARM et seulement pour les patients auxquels les autres solutions ne sont pas appropriées. L'EMEA a demandé la mise en place d'un plan de pharmacovigilance étant donné les risques associés à l'utilisation de la molécule. <a href="http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2011/10/WC500115826.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2011/10/WC500115826.pdf</a> <a href="http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001240/WC500115363.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001240/WC500115363.pdf</a>
TIGÉCYCLINE	Infections compliquées de la peau et des tissus mous, sauf les infections du pied diabétique; Infections intra-abdominales compliquées. <a href="http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000644/human_med_001118.jsp&amp;murl=menus/medicines/medicines.jsp&amp;mid=WC0b01ac058001d124">http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000644/human_med_001118.jsp&amp;murl=menus/medicines/medicines.jsp&amp;mid=WC0b01ac058001d124</a>

\*Télavancine : L'EMEA a reconnu à la télavancine une efficacité comparable à celle de la vancomycine pour le traitement des infections de la peau et des tissus mous, sans cependant en autoriser sa mise en marché pour cette indication. L'Agence a jugé que le rapport risques/bienfaits est insatisfaisant, particulièrement en raison de la néphrotoxicité associée au produit, notamment pour des populations à risque, tels les patients souffrant d'insuffisance rénale, d'obésité ou de diabète. L'Agence considère que la télavancine n'apporte pas d'avantages par rapport à la thérapie actuelle pour le traitement des infections de la peau et des tissus mous, même si son efficacité n'est pas remise en question.

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/001240/WC500115363.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001240/WC500115363.pdf)

### **2.1.2 Indications non officielles**

Plusieurs diagnostics sont présentement à l'étude pour les différents antibiotiques. Dans certaines situations, il est possible de retrouver dans la littérature scientifique des rapports de cas ou quelques études déjà publiées. Néanmoins, ces indications ne sont pas encore reconnues par Santé Canada.

#### **Daptomycine :**

infection de peau et annexes cutanées en pédiatrie, ostéomyélite (adulte et pédiatrie), pied diabétique, fièvre neutropénique chez l'adulte, antibioprophylaxie lors d'arthroplastie de la hanche et du genou (patients SARM), infection de prothèses (genou et hanche), infection de cathéter.

(<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=daptomycin>) Site consulté en sept. 2011

#### **Linézolide :**

infection de cathéter, pédiatrie (pour fibrose kystique), tuberculose.

(<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=linezolid&pg=2>) Site consulté en sept. 2011

#### **Télavancine :**

pneumonie nosocomiale, bactériémie.

Une étude récemment publiée rapporte les résultats de l'utilisation de la télavancine comparativement à la vancomycine pour le traitement des pneumonies nosocomiales[7]. Cette étude est décrite dans la section 4.1. Des études sont en cours pour le traitement des bactériémies

(<http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=telavancin>) Site consulté en sept. 2011

#### **Tigécycline :**

pied diabétique avec ou sans ostéomyélite, infection de cathéter, pneumonie nosocomiale, infection compliquée de la peau et annexes cutanées en pédiatrie.

(<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=tigecycline&pg=2>) Site consulté en sept. 2011

#### **Vancomycine :**

infection du streptocoque du groupe B chez les nouveau-nés et prophylaxie.

(<http://sitemaker.umich.edu/mc10/vancomycin>) Site consulté en sept. 2011

## **2.2 Mécanisme d'action**

### **2.2.1 Vancomycine[6]**

La vancomycine exerce son action bactéricide par inhibition de la synthèse de la paroi cellulaire de nombreuses bactéries Gram positif. Certaines données indiquent également que la vancomycine altère la perméabilité de la membrane cellulaire et inhibe de façon sélective la synthèse de l'ARN. L'agent est actif contre plusieurs Gram positif mais inactif contre les Gram négatif.

### 2.2.2 Daptomycine[8]

Premier antibiotique de la classe des lipopeptides cycliques. Se lie à la membrane des Gram positif en présence d'ions calcium et entraîne une dépolarisation du potentiel de la membrane. La perte du potentiel de la membrane entraîne l'inhibition de la synthèse des protéines, de l'ADN et de l'ARN, ce qui se solde par la mort de la cellule bactérienne. L'activité de la daptomycine dépend de la présence, à des niveaux physiologiques, d'ions de calcium libres. La daptomycine démontre une activité bactéricide contre le SARM. L'agent est actif contre plusieurs Gram positif mais inactif contre les Gram négatif.

### 2.2.3 Linézolide[9]

Le linézolide est un antibiotique de la classe des oxazolidinones. Tel que le mentionne la monographie de Zyvoxam<sup>md</sup>, le linézolide inhibe la synthèse des protéines bactériennes en se liant à certains sites de l'ARN ribosomique (ARNr) 23S de la sous-unité bactérienne 50S et empêche la formation du complexe d'initiation 70S, qui est essentielle au processus de traduction de l'ARNm bactérien. Le linézolide démontre une activité bactériostatique contre le SARM. L'agent est actif contre plusieurs Gram positif mais inactif contre les Gram négatif.

### 2.2.4 Télavancine

La télavancine, un antibiotique lipoglycopeptide, est un dérivé semi-synthétique de la vancomycine, qui inhibe la synthèse de la paroi cellulaire en empêchant la biosynthèse du peptidoglycan[10-12]. La chaîne lipophile lui confère une activité contre le SARM et les entérocoques résistant à la vancomycine, qui possèdent le gène vanA[13]. La télavancine interagit également avec la membrane bactérienne, dont elle dissipe le potentiel, ce qui en altère la perméabilité. Les études *in vitro* montrent que la télavancine a une activité bactéricide rapide contre les principaux agents responsables des infections compliquées de la peau et des annexes cutanées, à savoir les staphylocoques et les streptocoques. La télavancine est dix fois plus puissante que la vancomycine pour inhiber la synthèse du peptidoglycan. Contrairement à la vancomycine, la télavancine inhibe à la fois la transglycosylation et la transpeptidation[10]. L'agent est également actif contre plusieurs Gram positif anaérobies mais inactif contre les Gram négatif[14-16].

### 2.2.5 Tigécycline[17]

La tigécycline, une glycylicycline, inhibe la traduction des protéines dans les bactéries en se liant à la sous-unité 30S du ribosome et en empêchant ainsi la fixation des molécules d'aminoacyl-ARNt au site A du ribosome. Cela bloque l'incorporation d'acides aminés dans les chaînes peptidiques en élongation. La tigécycline comporte un groupe glycyamide fixé à la position 9 de la minocycline. Cette substitution confère aux tétracyclines des propriétés microbiologiques qui transcendent toute activité *in vitro* ou *in vivo* connue. De plus, la tigécycline est capable de surmonter les deux principaux mécanismes de résistance des tétracyclines, soit la protection des ribosomes et l'efflux. Par conséquent, la tigécycline a présenté une activité *in vitro* et *in vivo* sur un large spectre de bactéries pathogènes, Gram positif ou Gram négatif. En général, la tigécycline est considérée comme bactériostatique. On a décelé néanmoins plusieurs modes de résistance liés à l'efflux, qui entraînent une réduction de l'activité (certaines espèces de *Proteus*, de *Providencia* et de *Morganella*) ou l'absence d'activité (*P. aeruginosa*).

## 2.3 Pharmacocinétique

	<b>VANCOMYCINE</b> [18-20]	<b>DAPTOMYCINE</b> [8, 21]	<b>LINÉZOLIDE</b> [9, 22]	<b>TÉLAVANCINE</b> [10, 23-25]	<b>TIGÉCYCLINE</b> [17, 26]
T ½ élimination	4-7 h	8 h	5-7 h	8 h	42 h
Liaison protéine	30-60 %	90-93 % réversible	31 %	> 90 %	71- 89 %
Biodisponibilité	Non absorbée par voie orale (moins de 5 %). Administration IV seulement. Ne jamais donner IM (irritant, risque de fièvre médicamenteuse, douleur, nécrose).	IV seulement	100 % sans égard aux repas	Non absorbée par la voie orale	IV seulement
Métabolisme	Non métabolisée	La daptomycine n'est pas métabolisée de manière décelable par les microsomes hépatiques humains, donc ne semble pas influencer le métabolisme des médicaments pris en charge par le système CYP450.	Oxydation chimique du cycle morpholine.  Des études <i>in vitro</i> ont démontré que le linézolide n'est pas métabolisé d'une manière décelable par le cytochrome P450 chez l'humain (isoformes 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4).	3 métabolites hydroxylés identifiés.  Le système CYP450 ne semble pas être associé au métabolisme de la télavancine.	Peu métabolisée  Un glucuronide, un métabolite N-acétylé et un épimère de la tigécycline ont été retrouvés dans 10 % au maximum de la dose administrée.
Distribution	Largement distribuée dans les tissus et liquides corporels.  Distribution au SNC en présence d'inflammation.	Distribution principalement extracellulaire. Vd faible : 0,1 L/kg. Pénètre dans le liquide des vésicules cutanées. <b>Activité inhibée en présence de surfactant pulmonaire.</b>	40-50 L Se distribue dans les endroits suivants : . Salive . Sueur . Cellules alvéolaires des poumons . LCR (méninges non-inflammées).	Pharmacocinétique linéaire. Bonne concentration dans les vésicules cutanées. Pénétration pulmonaire [11] Vd 0,133 L/kg.	500-700 L Se distribue dans les endroits suivants : . vésicule biliaire . poumon . côlon. Moins bonne distribution : . liquide synovial . os



*Revue des antibiotiques utilisés pour le traitement d'une infection à staphylococcus aureus résistant à la méthicilline chez le patient adulte hospitalisé*

	<b>VANCOMYCINE</b> [18-20]	<b>DAPTOMYCINE</b> [8, 21]	<b>LINÉZOLIDE</b> [9, 22]	<b>TÉLAVANCINE</b> [10, 23-25]	<b>TIGÉCYCLINE</b> [17, 26]
Élimination	IV : Principalement excrétée par le rein (filtration glomérulaire) : 75-90 %  PO : excrétée dans les fèces.	Principalement excrétée par le rein (80 %)  Fèces (5 %)	Clairance rénale de 65 %. Cl rénale : 40 L/min 30 % du médicament se trouve inchangé dans l'urine. Métabolites inactifs.	Principalement urinaire.  Moins de 1 % du médicament a été récupéré dans les matières fécales.	Principale voie d'élimination : excrétion biliaire (59 %) de la molécule inchangée. La glucuroconjugaison et l'excrétion rénale (33 %) de la tigécycline inchangée sont des voies secondaires.
Interactions Cytochrome		Ne semble pas affecter les isoformes CYP450 suivants : 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 et 3A4.	N'inhibe pas l'action des isoformes du CYP450 de façon cliniquement significative : 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4.	Faibles effets inhibiteurs sur l'isoforme CYP3A4; Pas d'interaction cliniquement significative décelée.	Pas d'inhibition de la biotransformation médiée par isoenzymes du CYP450 : 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 et 3A4.
Interactions / Interactions avec tests de laboratoire	Toxicité accrue avec les médicaments néphrotoxiques ou ototoxiques.  Aucune interaction avec les tests de labo.	Prolongation apparente du temps de prothrombine, augmentation du RIN liées à la dose et significatives lors de l'utilisation de certains réactifs de thromboplastine recombinante.  <b>L'échantillon sanguin doit être prélevé le plus près possible de la dose suivante.</b>	Agents adrénérgiques, certains agents dont l'action sympathomimétique est indirecte, agents vasopresseurs ou dopaminérgiques. Agents sérotoninérgiques.  Aliments : éviter de consommer de grandes quantités d'aliments ou de boissons riches en tyramine. (consommation de moins de 10 mg de tyramine par repas).	Interfère avec des tests de coagulation : le temps de prothrombine, RIN, le temps de céphaline activée, le temps de coagulation activée et les tests basés sur le facteur de coagulation Xa.  <b>L'échantillon sanguin doit être prélevé le plus près possible de la dose suivante.</b>	L'administration concomitante d'un antibiotique et d'un contraceptif oral peut réduire l'efficacité du contraceptif.  L'administration concomitante de tigécycline et de warfarine (une seule dose de 25 mg) à des sujets sains a provoqué une diminution de la clairance et une augmentation de la surface sous la courbe. La tigécycline n'a pas nettement modifié les effets de la warfarine sur le RIN. On conseille de monitorer le RIN. Aucune interaction rapportée avec les tests de labo.

RNI : Rapport normalisé international

## 2.4. Posologie et population spéciale

	<b>VANCOMYCINE</b> [18-20]	<b>DAPTOMYCINE</b> [8, 21]	<b>LINÉZOLIDE</b> [9, 22]	<b>TÉLAVANCINE</b> [23, 27]	<b>TIGÉCYCLINE</b> [17, 26]
Doses usuelles	<p><i>Doses variables à ajuster en fonction des résultats de la clairance de la créatinine et de la cinétique du patient.</i></p> <p>Creux à viser : 15-20 mg/ml</p> <p>Exemples de doses : IV: 1 g IV q 12 h. 15 mg/kg IV q 12 h</p> <p>Les infections à SARM ne peuvent pas être traitées par voie orale.</p>	<p><u>Peau et annexes cutanées</u> : 4 mg/kg IV DIE en 30 min X 7-14 jours</p> <p><u>Bactériémies</u> à <i>S. aureus</i>, y compris <u>l'endocardite infectieuse droite (valve naturelle)</u> à <i>S. aureus</i> : 6 mg/kg IV DIE X 10-42 jours (possibilité de prolongation de 14 jours)</p> <p>Pour quelques pathologies plus graves (ex. bactériémie compliquée), certains experts recommandent des doses de 8-10 mg/kg/dose IV DIE</p>	<p>Peut être pris avec ou sans aliment.</p> <p><u>Pneumonie nosocomiale</u> : 600 mg PO/IV q 12 h x 10-14 jours</p> <p><u>Pneumonie extra-hospitalière</u> (comprenant les bactériémies concomitantes) : 600 mg PO/IV q 12 h x 10-14 jours</p> <p><u>Infection de la peau et des annexes cutanées</u> : 1- à l'exception des infections du pied diabétique 600 mg PO/IV q 12 h x 10-14 jours 2- des infections du pied diabétique sans menace d'amputation ni d'ostéomyélite : 600 mg PO/IV q 12 h x 14-28 jours</p> <p><u>Infections non compliquées de la peau et des annexes cutanées</u> : 400 mg PO/IV q 12 h x 10-14 jours</p>	<p>10 mg/kg DIE IV en 1 h X 7-14 jours</p>	<p>100 mg IV suivi de 50 mg q 12 h X 5-14 jours</p>
Gériatrie	<p><i>Ajustement de la dose de départ nécessaire en fonction de la clairance de la créatinine et ajustements par la suite selon les dosages de pharmacocinétique.</i></p>	<p><u>Ajustement de la dose requis si Clcr &lt; 30 ml/min. (q 48 h).</u></p>	<p>Cinétique non modifiée mais surveillance de la Clcr requise.</p>	<p>Cinétique non modifiée mais surveillance de la Clcr requise.</p>	<p>Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie en fonction de l'âge.</p>

*Revue des antibiotiques utilisés pour le traitement d'une infection à staphylococcus aureus résistant à la méthicilline chez le patient adulte hospitalisé*

	<b>VANCOMYCINE</b> [18-20]	<b>DAPTOMYCINE</b> [8, 21]	<b>LINÉZOLIDE</b> [9, 22]	<b>TÉLAVANCINE</b> [23, 27]	<b>TIGÉCYCLINE</b> [17, 26]
Pédiatrie	À ajuster selon les paramètres pharmacocinétiques; 40 mg/kg/jour en 3 à 4 prises.	Pas d'indication officielle. Quelques rapports de cas publiés dans la littérature. Quelques études sont en cours.	Non indiqué officiellement, mais différentes études ont évalué le linézolide dans plusieurs indications. Les résultats semblent démontrer que le produit serait sécuritaire et efficace. Une demi-vie plus courte en pédiatrie a été notée. Selon l'âge, un dosage plus fréquent (toutes les 8 h) peut être requis.	Pas de données disponibles	Ne doit pas être administrée à des enfants de moins de 8 ans à cause du risque de changement de couleur des dents. La pharmacocinétique de la tigécycline chez les patients de moins de 18 ans n'a pas été étudiée. Son utilisation chez les patients de moins de 18 ans n'est donc pas recommandée.
Insuffisance rénale	Ajustement nécessaire selon la clairance de la créatinine et les dosages de pharmacocinétique.	< 30 ml/min : <u>Inf. peau et annexes cutanées</u> : 4 mg/kg/48 h x 7-14 jours. <u>Endocardite infectieuse (droite) ou bactériémie à S. aureus</u> : 6 mg/kg/48 h x 10-42 jours (ad 14 jours supplémentaires).	Ajustement non nécessaire selon la clairance de la créatinine.	<b>30-50 ml/min</b> 7,5 mg/kg/jour <b>&lt; 30 ml/min</b> : Non recommandé selon la monographie canadienne.	Pas d'ajustement requis
Insuffisance hépatique grave (Child-Pugh C)		Atteinte hépatique légère ou modérée : pas de modification de dose. Atteinte grave : pas de données disponibles.	Atteinte hépatique légère ou modérée : pas de modification de dose. Atteinte grave : pas de données disponibles.	Atteinte hépatique légère ou modérée : pas de modification de dose. Atteinte grave : pas de données disponibles.	Insuffisance hépatique grave : 100 mg suivis de 25 mg toutes les 12 h. Atteinte hépatique légère ou modérée : pas de modification de dose.
Grossesse	Non indiquée officiellement, mais les données actuelles ne semblent pas démontrer un risque de tératogénicité important. Au besoin, la vancomycine pourrait être utilisée à tous les trimestres. Des dosages sont recommandés lors d'un traitement intraveineux[28].	Non recommandée. Quelques cas publiés qui ne semblent pas rapporter de complications.	Aucune donnée pour la femme enceinte. Le linézolide n'est pas un agent de première intention et il est recommandé de l'utiliser uniquement lorsque d'autres options mieux étayées ne peuvent être privilégiées[28].	<b>Déconseillé</b> : Des anomalies dans le développement du fœtus ont été observées chez trois espèces animales à des doses cliniquement significatives. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode contraceptive efficace pendant la prise de la télavancine.	Catégorie D par FDA. Peut nuire au fœtus lorsqu'elle est administrée durant le développement des dents (2 <sup>e</sup> moitié grossesse), peut causer décoloration permanente (jaune grise brune) des dents. Les résultats d'études animales indiquent que la tigécycline traverse le placenta et se retrouve dans des tissus foetaux. La tigécycline n'a pas été tératogène chez le rat ou le lapin.

*Revue des antibiotiques utilisés pour le traitement d'une infection à staphylococcus aureus résistant à la méthicilline chez le patient adulte hospitalisé*

	<b>VANCOMYCINE</b> [18-20]	<b>DAPTOMYCINE</b> [8, 21]	<b>LINEZOLIDE</b> [9, 22]	<b>TÉLAVANCINE</b> [23, 27]	<b>TIGÉCYCLINE</b> [17, 26]
Allaitement	Des taux bas sont sécrétés dans le lait maternel, et une faible absorption par le bébé est rapportée. Effet systémique négligeable. Peut être utilisée pendant l'allaitement [28].	Non recommandée. Peu de données disponibles.	Absence de données sur le passage du linézolide dans le lait maternel. Il est donc préférable d'en éviter l'administration aux patientes qui allaitent[28].	Absence de données sur le passage de la télavancine dans le lait maternel. Il est donc préférable d'en éviter l'administration aux patientes qui allaitent[28].	Absence de données sur le passage de la tigécycline dans le lait maternel. Il est donc préférable d'en éviter l'administration aux patientes qui allaitent[28].
Obésité	Vd peut être augmenté. Un suivi des concentrations est recommandé, et des dosages plus fréquents peuvent être requis[29].	Légère diminution de la clairance observée, mais aucun ajustement de dose n'est recommandé[29]. La compagnie recommande d'utiliser le poids réel, sans maximum de dose[30].		Pas d'ajustement de dose[11]. Les études d'efficacité pour les infections de la peau et des annexes cutanées incluaient environ 37 % de personnes obèses	
. Dialyse . Hémodialyse . Thérapie de remplacement rénal continue	Élimination mimine par hémodialyse ou dialyse péritonéale. Élimination significative par hémofiltration.	Hémodialyse : dapto est éliminée par les filtres; la dose doit être donnée immédiatement post-HD <i>q</i> 48 h ou 3 fois par semaine. Hémofiltration : Donner <i>q</i> 48 h ou 3 fois/semaine immédiatement après l'HF. Dialyse péritonéale : Donner <i>q</i> 48 h, sans égard à la dialyse. CVVH : Peu de données. Perte d'environ 20 % rapportée. Monitoring recommandé pour éviter des concentrations sous-thérapeutiques[31].	Administrer la dose après l'hémodialyse.	[32] Augmentation de la demi-vie.  HD : Non recommandée selon la monographie canadienne. Une séance de 4 h d'HD ne retire que 6 % de la télavancine.  CVVH : clairance évaluée à 50 % de celle d'une personne en santé; ajustement de dose requis [15].	Pas d'ajustement requis; Non retirée par hémodialyse.

## 2.5 Effets indésirables

### 2.5.1 Vancomycine

Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés sont les suivants : réactions liées à une perfusion rapide (*red man syndrome*), réactions de type anaphylactoïde, néphrotoxicité, ototoxicité, effets sur l'hématopoïèse (neutropénie réversible, plus rares : thrombocytopénie ou agranulocytose), phlébite au site d'injection[19].

### 2.5.2 Daptomycine

Dans le cadre des essais cliniques, les effets indésirables le plus fréquemment rapportés étaient d'ordre gastro-intestinal (3-6 % environ) : constipation, nausées, vomissements, diarrhée. On a rapporté aussi des céphalées (5 %) et des réactions au point d'injection (6 %). Cette fréquence diffère peu du groupe témoin (vancomycine). Des études antérieures de phase I et II avaient rapporté un potentiel d'atteinte musculaire par la daptomycine, manifesté par une élévation importante de la créatine kinase (CPK), lorsque la posologie étudiée était fractionnée en deux ou trois prises par jour. Lorsque la daptomycine est administrée toutes les 24 h, ce phénomène n'est pas rapporté. Une attention particulière apportée aux symptômes de myopathie ainsi qu'un suivi des CPK sont tout de même recommandés[8, 21].

### 2.5.3 Linézolide

Dans le cadre des essais cliniques, les effets indésirables rapportés étaient d'ordre gastro-intestinal : constipation, nausées (6 %), vomissements (2 %), diarrhée (7 %). Certains effets indésirables plus sérieux ont été mentionnés, soit une myélosuppression (surtout thrombocytopénie [4 %] et anémie [5 %]), réversibles et survenus principalement chez des patients dont les valeurs de base des plaquettes sont basses et chez ceux souffrant d'insuffisance rénale terminale. Cet effet est lié à une durée de traitement supérieure à 28 jours. Une neuropathie périphérique est aussi un risque rapporté lors d'une durée de traitement supérieure à 28 jours. Des cas d'acidose lactique sont décrits[9].

### 2.5.4 Télavancine

Les rapports d'effets indésirables proviennent principalement des études ATLAS : altération du goût (goût métallique 33 %), nausées (22 %), maux de tête (9 %), vomissements (11 %), urine spumeuse (12 %). La télavancine a été associée à une augmentation de la créatinine surtout chez les patients à risque (avec comorbidités ou avec administration concomitante de médication néphrotoxique)[10, 23]. Dans les études ATTAIN, on a noté une augmentation de la créatinine sérique de plus de 50 % chez 16 % des patients du groupe télavancine en comparaison avec 10 % des patients sous vancomycine (valeur de p non mentionnée). Il est rapporté que, chez la majorité des patients, cet effet est réversible et qu'un retour à la normale graduel a lieu après la fin du traitement. Dans ces mêmes études, on a aussi observé une incidence d'hypokaliémie (< 3 mEq/L) plus élevée dans le groupe télavancine (9 % vs 6 % valeur de p non mentionnée)[7]. Dans l'étude FAST, les effets indésirables notés étaient : nausées, problème psychiatrique, maux de tête, vomissements, dyspnée et paresthésie (5 % vs 0). Une augmentation de la créatinine sérique, une diminution des plaquettes et une microalbuminurie font partie des épreuves de laboratoire qui étaient affectées par la télavancine. Les chercheurs ont également remarqué un allongement de l'intervalle QTc et quelques cas de red man syndrome. Une étude ayant évalué l'effet de la télavancine sur l'intervalle QTc sur des patients sains, les auteurs rapportent qu'ils n'ont observé aucune corrélation entre les concentrations plasmatiques de télavancine et une modification de l'intervalle QTc[33].

### **2.5.5 Tigécycline**

Les effets secondaires le plus souvent observés sont les nausées et les vomissements. D'intensité légère à modérée, ils ont rarement nécessité l'arrêt du traitement[17].

Un avis récent de la FDA rapporte une augmentation du risque de mortalité associée à la tigécycline utilisée dans différentes infections. L'augmentation du risque a été déterminée à partir d'une analyse regroupant 13 études de phase III et IV. Globalement, 4 % des patients recevant la tigécycline et 3 % des patients recevant le comparateur sont décédés. La différence du risque de mortalité toutes causes confondues de 0,6 % (IC : 0,1-1,2) est statistiquement significative. L'augmentation du risque de mortalité touche principalement les patients souffrant de pneumonie nosocomiale, particulièrement ceux avec ventilation assistée, et les patients atteints d'infections dues à des pathogènes résistants (SARM/ERV). Malgré l'absence de différence statistique quant aux types d'infections, elle touche également les patients ayant développé des infections de la peau et des annexes cutanées, des infections intra-abdominales et du pied diabétique. La cause de cette hausse de mortalité n'est pas encore déterminée, mais il semble qu'elle serait liée à la progression de l'infection. La FDA rapporte que l'activité généralement bactériostatique de la tigécycline pourrait constituer l'une des hypothèses pouvant expliquer cette différence de mortalité lors de certaines infections graves[34].

L'augmentation du risque a été déterminée à partir d'une analyse regroupant 13 études de phase III et IV, dont les résultats figurent dans le tableau de l'annexe 2.

## **2.6 Précautions et contre-indications**

*Tous les antibiotiques sont contre-indiqués en présence d'hypersensibilité au produit ou à toute autre composante de celui-ci. La prudence est de mise pour tous les agents lors de grossesse ou d'allaitement, sauf pour la tigécycline, qui est contre-indiquée dans ces situations.*

### **2.6.1 Vancomycine**

La vancomycine doit être suffisamment diluée et administrée sur une période d'au moins 60 minutes, une précaution permettant de diminuer le risque de réactions secondaires à une perfusion rapide (réaction pseudo-allergique nommée red man syndrome). Il est nécessaire d'adapter la dose et la fréquence d'administration en raison des risques d'effets ototoxiques et néphrotoxiques[19].

### **2.6.2 Daptomycine**

Des cas de myopathies associées à l'élévation de CPK ont été rapportés en présence de daptomycine, c'est pourquoi une surveillance des signes et symptômes est recommandée. On doit aussi surveiller les signes et symptômes de neuropathies chez les patients recevant la daptomycine. La prudence est de mise pour les patients souffrant d'insuffisance rénale (précautions à partir d'une clairance de la créatinine inférieure à 80 ml/min). La daptomycine est inactivée par le surfactant pulmonaire et ne doit pas être utilisée pour traiter une pneumonie[8]. La daptomycine peut interférer avec certains tests de laboratoire (voir section 2.3).

### **2.6.3 Linézolide**

La prudence est nécessaire pour les traitements au linézolide d'une durée supérieure à 28 jours en raison des risques de myélosuppression et de neuropathies périphériques et optiques. Un risque de syndrome sérotoninergique est décrit lors de l'utilisation concomitante du linézolide avec un inhibiteur de la monoamine oxydase, un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine ou tout autre agent sérotoninergique[9].

#### **2.6.4 Télavancine**

La télavancine doit être administrée sur une période d'au moins 60 minutes afin d'éviter les réactions secondaires à une perfusion rapide. Il est nécessaire d'adapter la dose et la fréquence d'administration en raison des risques d'effets néphrotoxiques, et un monitoring de la créatinine sérique est recommandé. La télavancine peut interférer avec certains tests de laboratoire (voir section 2.3). Un prolongement de l'intervalle QTc est aussi possible[12].

#### **2.6.5 Tigécycline**

Les glycylycylines et les tétracyclines ont des structures semblables et pourraient donc produire des effets indésirables semblables. Parmi ces effets, on retrouve un risque de photosensibilité, de syndrome d'hypertension crânienne bénigne, de pancréatite et d'action antianabolique (entraînant une élévation de l'azote uréique, une urémie, une acidose et une hyperphosphatémie). Des cas de pancréatite aiguë, dont certains fatals, ont été décelés durant la période de surveillance subséquente à la commercialisation du produit. En pédiatrie, les mêmes précautions et contre-indications que pour les tétracyclines s'imposent pour la tigécycline[35].

## 2.7 Préparation / stabilité / particularités

	<b>VANCOMYCINE</b> [19, 36]	<b>DAPTOMYCINE</b> [8, 36]	<b>LINÉZOLIDE</b> [9, 36]	<b>TÉLAVANCINE</b> [12, 36]	<b>TIGÉCYCLINE</b> [35-36]
Stabilité / Présentation	La fiole non diluée doit être conservée à la température de la pièce.  La compagnie précise qu'une fois dilué, le produit est stable pendant 24 h à la température ambiante ou 96 h s'il est réfrigéré. Des études mentionnent une stabilité de 14 jours s'il est réfrigéré[37].	Fiole non diluée : frigo.  Fiole diluée : 12 h température ambiante ou 10 jours frigo.  Seringue 20 mg/ml : 14 jours[38] frigo  Soluté stable 10 jours au frigo ( <i>ad</i> 20 mg/ml)	Sac prêt à être perfusé : 600 mg/300 ml à garder à température ambiante.  600 mg/co.  Suspension : 100 mg/5 ml à reconstituer. Stable 21 jours à température ambiante.	La fiole non diluée doit être conservée au réfrigérateur.  Une fois diluée, la solution est stable 24 h à température ambiante ou 72 h si elle est réfrigérée.	La fiole non diluée doit être conservée à la température de la pièce.  Une fois diluée, la solution est stable 6 h à température ambiante dans la fiole et jusqu'à 24 h dans le sac IV. La solution mélangée est stable 48 h si elle est réfrigérée.
Compatibilités usuelles	Dextrose 5 % NaCl 0,9 % D5/NaCl 0,9 %	NaCl 0,9	Dextrose 5 % NaCl 0,9 % D5/NaCl 0,45 % D5/ NaCl 0,9 %	Dextrose 5 % NaCl 0,9 %	Dextrose 5 % NaCl 0,9 %
Administration	Perfusion IV administrée en un minimum de 60 minutes. Risque de <i>red man syndrome</i> associé à une perfusion rapide. Une perfusion lente diminue les risques d'effets indésirables.	Perfusion IV administrée en 30 minutes.  IV directe en 2 minutes (50 mg/ml).  Éviter de faire mousser lors de la dilution.	Perfusion IV sur une période de 30 à 120 minutes.  VOIE ORALE : Peut être pris avec ou sans aliments.	Perfusion IV lente pour diminuer les réactions ( <i>red man syndrome</i> , prurit, etc.)	Perfusion IV administrée en 30 à 60 minutes



## SECTION 3. COUVERTURE ANTIMICROBIENNE

### 3.1 Valeurs de références pour la sensibilité du *Staphylococcus aureus* aux agents anti-SARM selon le CLSI et l'EUCAST

	CLSI			EUCAST		
	CMI (µg/ml)			CMI (µg/ml)		
	S	I	R	S	I	R
<b>Vancomycine</b>	≤ 4	8-16	≥ 32	≤ 2		> 2
<b>Linézolide</b>	≤ 4		≥ 8	≤ 4		> 4
<b>Daptomycine</b>	≤ 1	ND	ND	≤ 1		> 1
<b>Tigécycline</b>	ND	ND	ND	≤ 0,5		> 0,5
<b>Télavancine</b>	ND	ND	ND	≤ 1		> 1

#### Références

- CLSI. *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twent-Second Informational Supplement*. CLSI Document M100-S22. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Institute; 2012.
- EUCAST Clinical Breakpoint Table v. 2.0, valid from 2012-01-01, p.20, [http://www.eucast.org/clinical\\_breakpoints/](http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/)

### 3.2 Résistance bactérienne

La préoccupation associée au risque d'apparition de résistance bactérienne doit demeurer à l'esprit de tous les cliniciens lors du choix d'un antibiotique. Les membres du comité scientifique du PGTM tiennent à souligner l'importance de cette réflexion d'autant plus importante lorsque la bactérie en cause présente déjà des résistances, comme c'est le cas pour le SARM. Bien que ce concept s'applique à tous les anti-SARM, une analyse plus poussée s'est imposée à la suite de la publication de l'étude ZEPHYR, portant sur le risque possible associé à une utilisation plus étendue du linézolide. La vancomycine est utilisée depuis de nombreuses années, sans que des effets majeurs de résistance n'aient été notés. Par contre, pour le linézolide, le recul d'utilisation est beaucoup moindre. Une éclosion de SARM résistant au linézolide a d'ailleurs été publiée par Sanchez et al. en 2010[39]. Il apparaît donc légitime pour le PGTM de considérer conjointement efficacité et résistance.

## SECTION 4. REVUE DE LA LITTÉRATURE

---

### 4.1 Méta-analyses, revues systématiques, études cliniques

NICE n'a rien publié sur le traitement des infections à SARM. Une revue Cochrane est actuellement en cours pour évaluer la thérapie antibiotique des infections de plaies chirurgicales causées par le SARM, mais les résultats ne sont pas encore disponibles. Au cours des dernières années, quelques associations reconnues ont quand même publié des lignes directrices portant sur le traitement du SARM.

#### 4.1.1 Lignes directrices de l'IDSA [3]

Pour la première fois, l'IDSA a publié en 2011 des lignes directrices précisant la place de la vancomycine dans le traitement des infections à SARM, ainsi que les autres options de traitements disponibles en cas d'échec ou de résistance à la vancomycine. L'IDSA émet des recommandations basées sur des données probantes en fonction de diagnostics ou de situations cliniques précises. Ces lignes directrices font suite à une revue systématique et ont été rédigées selon les standards de pratique de l'IDSA. L'évaluation qu'a faite le PGTM de la qualité méthodologique de ces lignes directrices permet de reconnaître qu'elles respectent les standards de qualité reconnus.

Les auteurs précisent que peu d'essais cliniques à répartition aléatoire ont été publiés. Plusieurs recommandations ont donc dû être émises à la suite de résultats d'études observationnelles, des séries de cas ou ont été basées sur des opinions d'experts[3]. **Le PGTM tient à souligner qu'il est très étonnant de constater les gradations émises par l'IDSA pour certaines recommandations.** En effet, peu d'essais cliniques publiés portent sur une population suffisante de patients infectés par le SARM pour permettre de conclure de façon claire à l'efficacité de plusieurs antibiotiques. Les résultats d'efficacité pour le SARM sont la plupart du temps associés à des analyses de sous-groupes, dont le nombre de patients est insuffisant pour formuler des conclusions. Il en est de même de plusieurs méta-analyses qui ne permettent pas de tirer des conclusions pour les infections à SARM. Il est donc surprenant que, malgré cela, plusieurs recommandations aient été cotées A1 par l'IDSA. **Le PGTM ne peut donc approuver certaines de ces cotes, même si elles sont rapportées dans le présent document par pure conformité à la publication.** Les critiques du PGTM sont détaillées dans le présent document pour les antibiotiques ciblés, ce qui permet de clarifier et d'appuyer cette position.

Finalement, les recommandations au regard de la tigécycline sont très limitées en raison de l'avis émis par la FDA concernant le risque de mortalité élevé avec l'usage de cet agent lors d'études de phase III/IV portant sur des patients gravement malades[34] (voir 2.5.5). Notons que les mesures préventives ne sont pas présentées, seules le sont les mesures thérapeutiques pour les situations suivantes causées par le SARM :

1. Infections de la peau et annexes cutanées;
2. Bactériémie et endocardite infectieuse;
3. Pneumonie;
4. Ostéomyélite, arthrite septique et infection de prothèses articulaires;
5. Infections du système nerveux central.

### **Recommandations sur le dosage et le suivi de la vancomycine**

Les recommandations sont basées sur les lignes directrices d'un consensus de différentes associations reconnues : American Society of Health-System Pharmacists, Infectious Diseases Society of America, Society of Infectious Diseases Pharmacists.

#### **Dosage :**

- une dose de vanco 15-20 mg/kg IV toutes les 8 à 12 h est recommandée pour les patients ayant une fonction rénale normale (B-III);
- Une dose de charge de 25-30 mg/kg peut être considérée pour les patients gravement malades (ex. septicémie, méningite, endocardite infectieuse) (C-III);
- Le suivi des creux plasmatiques représente la méthode la plus précise et la plus pratique pour guider l'ajustement des dosages de vancomycine (B-II). Le suivi du pic n'est pas nécessaire (B-II);
- Pour les infections graves à SARM, **des creux de 15-20 µg/ml sont recommandés** (B-II);
- Une dose de 1 g IV toutes les 12 h est adéquate pour la plupart des patients ayant une fonction rénale normale, qui ne sont pas obèses et qui présentent une infection de la peau et des annexes cutanées. Le suivi des creux plasmatiques n'est pas nécessaire (B-II);
- Le suivi des creux plasmatiques est recommandé pour les patients présentant une infection grave ainsi que pour les patients présentant une obésité morbide, une dysfonction rénale ou des volumes de distribution fluctuants (A-II);
- La perfusion continue de vancomycine n'est pas recommandée (A-II).

#### **Suivi de la vancomycine**

- Pour les isolats qui présentent une concentration minimale inhibitrice (CMI)  $\leq 2$  µg/ml (donc sensibles à la vanco), la réponse clinique du patient devrait déterminer si la poursuite de la vancomycine est adéquate, indépendamment de la CMI (A-III);
- Si le patient a présenté une réponse clinique et microbiologique à la vancomycine, celle-ci peut être poursuivie moyennant un suivi serré;
- En l'absence de réponse clinique ou microbiologique malgré un débridement adéquat et le retrait d'autres sources de foyers infectieux, un antibiotique différent devrait être prescrit, quelle que soit la CMI de la vancomycine;
- Pour les isolats avec CMI  $> 2$  µg/ml (ex. *S. aureus* intermédiaire ou résistant à la vanco), un autre antibiotique devrait être prescrit.

### **Infection compliquée de la peau et des annexes cutanées (tissus mous)**

Pour les patients hospitalisés, lorsque les mesures de base (ex. drainage) ne sont pas suffisantes et que la situation clinique justifie l'utilisation d'un antibiotique, L'IDSA recommande, en attendant les résultats de culture, de couvrir empiriquement avec l'un des choix suivants :

- vancomycine IV (A-I)
- linézolide 600 mg PO ou IV BID (A-I)
- daptomycine 4 mg/kg IV DIE (A-I)
- télavancine (10 mg/kg/dose) IV DIE (A-I)
- clindamycine 600 mg PO ou IV TID (A-III)

La durée de traitement recommandée est de sept à quatorze jours et doit être individualisée en fonction de la réponse clinique du patient.

### **Bactériémie et endocardite infectieuse**

#### **Bactériémie non compliquée**

Elle est définie par une hémoculture positive et implique l'exclusion d'endocardite, l'absence d'une prothèse implantée, des hémocultures négatives pour le SARM dans des échantillons prélevés deux à quatre jours après le début du traitement, la diminution ou la disparition de la fièvre en-deçà de 72 h à partir du début de la thérapie, aucune preuve d'infection à un site métastatique.

L'IDSA recommande, pour une durée d'au moins deux semaines, l'une des deux options suivantes :

- vancomycine IV (A-II)
- daptomycine 6 mg/kg/dose IV DIE (A-I).

#### **Bactériémie compliquée**

Elle est définie par des patients présentant des hémocultures positives et ne répondant pas aux critères de la bactériémie non compliquée. L'IDSA recommande de les traiter avec les mêmes agents pendant quatre à six semaines, selon l'étendue de l'infection. Certains experts proposent cependant une dose de daptomycine plus élevée, soit 8-10 mg/kg/dose IV DIE (B-III).

#### **Endocardite infectieuse sur valve naturelle**

L'IDSA recommande de la traiter pendant six semaines avec l'une des options suivantes :

- vancomycine IV (A-II)
- Daptomycine 6 mg/kg/dose IV DIE (A-I)

Certains experts proposent cependant une dose de daptomycine plus élevée, soit 8-10 mg/kg/dose IV DIE (B-III).

L'ajout de gentamicine à la vancomycine n'est pas recommandé (A-II), ni d'ailleurs l'ajout de rifampicine (A-I).

### **Endocardite infectieuse sur valve prothétique**

L'IDSA recommande de la traiter de la façon suivante :

vancomycine IV + rifampicine 300 mg *PO/IV* toutes les 8 heures pendant au moins 6 semaines  
+ gentamicine 1 mg/kg/dose IV toutes les 8 heures pendant 2 semaines.

### **Bactériémie persistante avec échec à la vancomycine**

Si la souche est sensible, une haute dose de daptomycine (10 mg/kg/jour) en association avec un de ces agents est recommandée (B-III) :

- gentamicine 1 mg/kg IV toutes les 8 h
- rifampicine 600 mg PO ou IV DIE ou 300-450 mg PO ou IV BID
- linézolide 600 mg PO ou IV BID
- TMP-SMX 5 mg/kg IV BID
- $\beta$ -lactamine

En cas de sensibilité réduite à la vancomycine et à la daptomycine, les options suivantes peuvent être considérées (C-III) :

- quinupristine-dalfopristine 7,5 mg/kg/dose IV toutes les 8 h
- TMP-SMX 5 mg/kg IV BID
- linézolide 600 mg PO ou IV BID
- télavancine 10 mg/kg/dose IV DIE.

### **Pneumonie**

En attendant les résultats de culture, une thérapie empirique contre le SARM est recommandée pour les patients hospitalisés présentant une pneumonie grave acquise en communauté (définie par une admission aux soins intensifs, la présence d'infiltrats nécrosés ou cavitaires ou la présence d'empyème) (A-III).

Pour ces patients ainsi que pour ceux présentant une pneumonie nosocomiale, l'IDSA recommande l'une des options suivantes pour une durée de 7 à 21 jours, selon l'étendue de l'infection :

- vancomycine IV (A-II)
- linézolide 600 mg PO ou IV BID (A-II)
- clindamycine 600 mg PO ou IV TID (B-III) si la souche est sensible.

En présence d'empyème, un drainage devrait être associé à une thérapie anti-SARM.

## **Ostéomyélite, arthrite septique et infection de prothèses articulaires**

### **Ostéomyélite**

L'IDSA rappelle certains concepts essentiels à la prise en charge de cette infection, même en présence d'un traitement optimal :

- le débridement chirurgical et le drainage d'abcès sont impératifs chaque fois qu'ils sont possibles (A-II);
- la voie d'administration optimale pour l'antibiothérapie n'est pas bien établie; parentérale ou orale ou parentérale puis orale, toutes sont acceptables, selon les circonstances (A-III);
- la durée optimale de traitement pour une ostéomyélite à SARM est inconnue. Un minimum de huit semaines est recommandé (A-II). Certains experts proposent un traitement additionnel à la rifampicine d'une durée de un à trois mois (ou plus au besoin) en thérapie combinée au TMP-SMX, doxycycline-minocycline, clindamycine ou fluoroquinolone, selon les résultats de sensibilité (C-III).

Les traitements disponibles uniquement par voie parentérale sont les suivants :

- vancomycine IV (B-II)
- daptomycine 6 mg/kg/dose IV DIE (B-II)

Les traitements oraux ou parentéraux possibles sont les suivants :

- TMP-SMX 4 mg/kg/dose (de TMP) BID + rifampicine 600 mg DIE (B-II)
- linézolide 600 mg BID (B-II)
- clindamycine 600 mg TID (B-III).

### **Arthrite septique**

Les recommandations de traitement sont exactement les mêmes que pour l'ostéomyélite sauf en ce qui concerne la durée de traitement. Celle-ci devrait être de trois à quatre semaines pour une arthrite septique.

### **Infections de prothèses articulaires**

Si l'apparition est rapide (< 2 mois après la chirurgie), l'IDSA recommande la même thérapie parentérale que pour l'ostéomyélite + rifampicine 600 mg PO DIE ou 300-450 mg PO BID pendant une période de deux semaines. Par la suite, poursuivre avec un traitement de trois mois (hanche) ou six mois (genou) avec de la rifampicine et l'un des choix suivants : fluoroquinolone, TMP-SMX, doxycycline, minocycline, clindamycine (A-II).

### **Infection d'un implant spinal**

En présence d'infection sur un implant spinal d'apparition rapide (< 30 jours), les mêmes recommandations de traitement que pour les prothèses articulaires s'appliquent (B-II). Cependant, la durée optimale de traitement n'est pas claire. Celui-ci devrait être poursuivi jusqu'à la fusion spinale (B-II). Pour les infections tardives (> 30 jours), le retrait de l'implant est recommandé (B-II).

## **Infections du système nerveux central**

### **Méningite**

Le traitement de première intention devrait être :

- Vancomycine IV x 2 semaines (B-II)

Certains experts recommandent l'ajout de rifampicine 600 mg PO DIE ou 300-450 mg PO BID (B-III).

Traitements de deuxième intention :

- linézolide 600 mg PO ou IV BID (B-II)
- TMP-SMX 5 mg/kg/dose IV toutes les 8-12 heures (C-III)

### **Abcès cérébral, empyème sous-dural, abcès épidural spinal, thrombose septique du sinus caverneux ou dural**

Mêmes recommandations que pour la méningite mais pour une durée de quatre à six semaines.

#### **4.1.2 Lignes directrices du Pharmacist's Letter [40]**

Publiées en 2011, les lignes directrices du *Pharmacist's Letter* résument les recommandations émises par l'IDSA. Elles ne seront donc pas reprises dans le présent document.

#### **4.1.3 Lignes directrices pour la prophylaxie et le traitement des infections à SARM au Royaume Uni [41]**

Le *Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy* est un organisme indépendant qui a publié en 2009 une mise à jour de leurs lignes directrices de 2006. Cette révision est basée sur des données probantes et a pour objectif de préciser le traitement et la prophylaxie des infections à SARM. L'organisme positionne les médicaments à privilégier en fonction du diagnostic, des caractéristiques des patients ainsi que de la résistance locale. Les glycopeptides (vancomycine) demeurent un traitement de première intention, sauf lors de deux situations cliniques précises :

- Lors d'antibioprophylaxie chirurgicale lorsque l'épidémiologie locale laisse présumer à une résistance des staphylocoques à la vancomycine;
- lors de sepsis chez un patient neutropénique ayant une infection associée à une voie intraveineuse et si le patient a déjà eu des cultures positives pour le SARM.

Les auteurs mentionnent que, lorsqu'un agent de première intention ne peut être utilisé pour des raisons de tolérance ou d'hypersensibilité, il n'existe pas de données probantes permettant de classer les autres options disponibles.

Malheureusement, la méthodologie utilisée pour l'élaboration de ces lignes directrices est très peu décrite. Beaucoup d'éléments sont manquants, ce qui ne permet pas au PGTM de juger de leur validité et de les considérer acceptables. Le PGTM en a donc pris connaissance de l'information mais ne peut émettre de recommandations à partir de ces lignes directrices.

#### **4.1.4 Méta-analyse générale sur le SARM [5]**

Une méta-analyse bayésienne publiée en 2010 par Logman et coll. (CMRO 2010) avait pour but d'évaluer les taux de succès (microbiologique et clinique regroupés) des différents traitements antibiotiques indiqués lors d'infections compliquées de la peau et des annexes cutanées dues au SARM. La méta-analyse avait aussi comme objectif de comparer les nouveaux agents disponibles avec la vancomycine, à l'aide de comparaisons directes et indirectes.

Après une recherche de littérature dans les bases de données Medline, Embase et CCRCT, quatorze études à répartition aléatoire et touchant six antibiotiques (vancomycine, dalbavancine, linézolide, télavancine, daptomycine et tigécycline) ont été prises en compte, ce qui totalisait 1840 patients. La répartition des groupes dans les études se résume ainsi :

- 11 groupes avec vancomycine (n = 832);
- 6 groupes avec linézolide (n = 510);
- 4 groupes avec tigécycline (n = 35);
- 3 groupes avec télavancine (n = 323);
- Un groupe avec daptomycine (n = 28).

L'évaluation de la qualité des études retenues a révélé que la majorité d'entre elles se situait sous la barre des 50 % (14 % à 67 %; moyenne 41 %). Ce faible score s'explique principalement par des biais méthodologiques. Cette limite doit être soulignée pour expliquer les conclusions finales. La moitié des études étaient ouvertes (cinq portaient sur le linézolide, une sur la dalbavancine et une sur la tigécycline). Les tests ont démontré une hétérogénéité entre les individus inclus dans des études touchant la vancomycine et le linézolide. Une hétérogénéité modérée est rapportée dans celles examinant la dalbavancine et la tigécycline. Aucune hétérogénéité n'est relevée dans celles touchant la télavancine, et l'hétérogénéité de celle explorant la daptomycine (une seule étude) n'a pu être évaluée. Quatre analyses de sensibilité ont été effectuées selon quatre modèles pour évaluer différentes hypothèses :

1. analyse émettant l'hypothèse qu'il n'y a pas de différence entre les taux de succès microbiologique et clinique;
2. analyse selon un fixed-effect model;
3. analyse excluant des covariables;
4. analyse excluant des études de faible qualité.

<b>Hypothèses</b>	<b>Résultats</b>
No 1	Ne révèle pas de différences par rapport à l'analyse de base sauf pour la daptomycine, mais le nouveau résultat demeure dans l'intervalle initial du taux de succès clinique.
No 2	Différence rapportée surtout pour le linézolide et la télavancine (amélioration). Néanmoins, la conclusion initiale rapportant que les taux de succès du linézolide, de la dalbavancine et de de la télavancine sont supérieurs par rapport à ceux de la vancomycine ne change pas.
No 3	Résultats légèrement différents par rapport à l'analyse de base.
No 4	8/28 groupes ont été exclus. Peu de différence pour la tigécycline, augmentation du taux de succès pour la dalbavancine, diminution du taux de succès pour la daptomycine et ICr ne note aucune différence entre vancomycine et télavancine.



Les auteurs rapportent que le linézolide, la dalbavancine et la télavancine seraient associés à un taux de succès supérieur à la vancomycine. Les taux de succès pour chacun des agents lors de l'analyse de base sont : vancomycine (74,7 %; ICr 95 % : 64,1 %-83,5 %), dalbavancine (87,7 %; ICr 95 % : 74,6 %-95,4 %), linézolide (84,4 %; ICr : 76,6 %-90,6 %), télavancine (83,5 %; ICr : 73,6 %-90,8 %), daptomycine (78,1 %; ICr 95 % : 54,6 %-93,2 %), tigécycline (70,4 %, ICr 95 % : 48,0 %-87,6 %).

L'analyse des données permet de constater des intervalles de confiance assez larges, ce qui rend difficile leur interprétation. Selon les taux de succès rapportés, on peut constater une tendance favorisant la dalbavancine, la télavancine et le linézolide. Il n'est cependant pas possible de différencier l'efficacité de ces trois agents entre eux. Encore une fois, le faible nombre de patients SARM dans les groupes traités par la daptomycine et la tigécycline est une limite importante de cette méta-analyse. Rappelons que les patients inclus dans ces études correspondaient à des sous-populations des études initiales.

Notons que la méthodologie appliquée à cette méta-analyse répond favorablement à la plupart des critères à respecter. Il n'en demeure pas moins qu'il faut rester prudent face aux résultats lors d'analyses effectuées à la suite de comparaisons indirectes et que la qualité initiale des données des études incluses dans cette méta-analyse est remise en question. Finalement il faut souligner que cette méta-analyse a été financée par la compagnie Pfizer, qui a également participé à l'élaboration de l'étude, à l'interprétation des résultats ainsi qu'à la rédaction du manuscrit.

#### **4.1.5 Vancomycine**

Tel que nous l'avons mentionné dans la méthodologie, les études sur la vancomycine n'ont pas été revues et critiquées.

#### **4.1.6 Daptomycine**

Depuis la publication du document du PGTM, de nouvelles publications sur la daptomycine, visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité de la daptomycine, particulièrement dans les infections de la peau et des annexes cutanées se sont ajoutées. Plusieurs rapports de cas (qui n'ont pas été retenus pour l'analyse) rapportaient une efficacité de la daptomycine dans les indications suivantes impliquant des SARM : infection spinale, ostéomyélite, arthrite septique ou autres infections ostéoarticulaires associées ou non à des bactériémies. Cependant, un problème majeur ressort à la suite de l'analyse de données probantes en relation avec la daptomycine : la puissance des études ne permet pas de démontrer de façon significative l'efficacité de la daptomycine pour traiter une infection à SARM. Il s'agit d'analyses de sous-groupes, pour lesquels le nombre de patients est probablement insuffisant pour arriver à une conclusion claire. Au regard des données disponibles, l'INESSS n'a pas reconnu la valeur thérapeutique de la daptomycine pour couvrir le SARM[42].

#### **Bactériémie**

En continuité de l'étude de Fowler en 2006[43], Rehm et coll.[44] ont voulu comparer les caractéristiques cliniques et les résultats thérapeutiques de patients présentant une bactériémie à SARM ou une endocardite à SARM, traitée avec de la daptomycine ou avec l'association de vancomycine et un court traitement de gentamicine. Cette étude de Rehm est issue d'une banque de données informatiques élaborées à partir de l'essai de Fowler[43] pour permettre une analyse de sous-groupe présélectionnée, portant sur les patients atteints de bactériémie ou d'endocardite à SARM. Au total, 88 patients ont été retenus aux fins d'analyse, dont 45 ont reçu de la daptomycine et 43 l'association vancomycine et gentamicine. Ont été exclus les patients ayant une clairance de la créatinine < 30 ml/min, les patients souffrant d'ostéomyélite, de bactériémie polymicrobienne ou de pneumonie, ainsi que les patients avec valves prothétiques ou porteurs de matériel intravasculaire qui ne pouvait être retiré dans les quatre premiers jours du traitement. Le critère d'évaluation primaire était défini par le taux de succès clinique, 42 jours après arrêt de la thérapie. Il faut noter que, dans le protocole de Fowler, les investigateurs ont établi une marge de non-infériorité de 20 %, ce qui est supérieur aux recommandations des organismes décideurs (ex. FDA[45], INESSS[42]). D'ailleurs dans son analyse, l'INESSS a interprété les résultats à la lumière d'une marge de non-infériorité de 10 %, puisque la marge de 20 % établie par les auteurs avait été jugée trop généreuse.

Les groupes semblaient bien équilibrés et les conditions médicales sous-jacentes étaient similaires dans les deux groupes. La moitié des patients dans chacun des groupes présentait une bactériémie compliquée à SARM sans endocardite. On rapporte huit endocardites du cœur droit et cinq du cœur gauche dans le groupe dapto. En comparaison, six et quatre patients ont respectivement été inclus pour chacun de ces diagnostics dans le groupe comparateur. Dans les deux groupes, on rapporte 50 % (4/8 et 3/6) de taux de succès pour le traitement de l'endocardite du cœur droit. Par contre, pour l'endocardite du cœur gauche, aucun patient n'a été traité avec succès, sans égard pour le traitement administré. Si on analyse de façon séparée les bactériémies compliquées et non compliquées, les résultats sont préoccupants. En effet, les taux de succès de traitement de la bactériémie compliquée sont de 45 % (dapto) et de 27 % (vanco). La bactériémie non compliquée a été traitée à des taux de succès de 60 % (dapto) et 45 % (vanco). Le taux de succès global associé au traitement de la bactériémie et de l'endocardite est de 44,4 % pour la

daptomycine et de 32,6 % pour la vancomycine (IC 95 % : -8,3 - 32,1). L'INESSS a procédé à des calculs supplémentaires. Ils ont permis de constater que la différence de taux de succès des traitements par la daptomycine par rapport à son comparateur ne satisfait pas au critère de non-infériorité établi par l'INESSS pour le traitement de l'endocardite infectieuse, tel que l'indiquait le calcul des intervalles de confiance.

Le PGTM émet les mêmes réserves que l'INESSS face aux résultats de cette étude, c.-à-d. qu'il faut interpréter les résultats avec prudence en raison du faible nombre de patients répartis dans les groupes et des limites imposées par des analyses de sous-groupes.

Divers effets indésirables ont été rapportés dans le groupe vancomycine-gentamicine, dont de plus fréquentes atteintes rénales, ainsi que des nausées et de l'anémie significativement plus élevées que dans l'autre groupe ( $P = 0,03$  et  $P = 0,05$ ). Dans le groupe daptomycine, on a noté, après 21 et 28 jours de traitement, une élévation de la créatinine kinase significative sans cependant s'être traduite par des problèmes musculosquelettiques.

Ces résultats doivent être interprétés avec prudence, car le protocole de recherche ouvert de l'étude entraîne des biais non négligeables, et la méthodologie est très peu décrite. Le type et le moment de certaines interventions chirurgicales qui auraient pu avoir un impact sur les résultats thérapeutiques n'ont pas été standardisés. De plus, le nombre de patients dans certains sous-groupes n'a peut-être pas permis d'obtenir un portrait réel de l'efficacité des agents. Les résultats dans leur forme actuelle ne permettent pas d'évaluer clairement l'efficacité de la daptomycine pour le traitement des endocardites et des bactériémies à SARM.

Le PGTM rapporte donc ces résultats à titre informatif, mais garde une certaine réserve quant à l'interprétation qu'il faut en faire.

### **Méta-analyse**

Une méta-analyse de Bliziotis[46], publiée en 2010, avait pour objectif de comparer l'efficacité et la toxicité de la daptomycine avec celles des autres antimicrobiens pour le traitement des infections de la peau et des annexes cutanées. Le critère d'évaluation primaire était mesuré par le succès clinique. Les critères secondaires étaient : le succès microbiologique, le succès clinique de certains sous-groupes (ex. : infections compliquées de la peau et des annexes cutanées), infections causées par le SARM, succès clinique des patients traités avec de la daptomycine par rapport à ceux traités avec de la vancomycine, le temps nécessaire pour atteindre la guérison clinique, le traitement lié aux effets indésirables, les retraits en raison de la toxicité, la mortalité toutes causes confondues, le développement de résistance. Quatre études ont été incluses dans la méta-analyse (trois essais cliniques avec répartition aléatoire à simple insu et une étude comparative). Les résultats rapportent l'efficacité et l'innocuité de la daptomycine. Aucune différence de résultat n'est observée entre la daptomycine et les comparateurs (vanco ou pénicillines semi-synthétiques).

Cette méta-analyse répond de façon générale à la plupart des critères de qualité, mais il est difficile d'émettre une opinion sur l'homogénéité des études qui la composent. En effet, on remarque des variations dans la définition de certains critères. Toutes les études avaient la même définition du succès clinique mais pour d'autres critères (ex. : temps requis pour l'amélioration ou guérison clinique), les définitions variaient d'une étude à l'autre, ce qui rend difficile l'évaluation globale. La méthodologie des protocoles de recherche des études n'était pas non plus optimale. Une étude comptait un nombre très supérieur de patients, ce qui peut avoir donné un poids plus important aux résultats ( $N = 91$  % du total des patients étudiés).

### 4.1.7 Linézolide

#### Revue systématique et méta-analyses

Sept méta-analyses ou revues systématiques évaluant l'efficacité du linézolide dans le traitement des infections à Gram positif ont été répertoriées[47-53]. Les comparateurs usuels étaient un glycopeptide, notamment la vancomycine et la teicoplanine. La teicoplanine n'étant pas disponible au Québec, l'intérêt s'est davantage porté sur les résultats de la vancomycine. Dans certaines études, d'autres antibiotiques étaient utilisés afin d'élargir le spectre antibactérien couvert, lorsque cela s'est avéré nécessaire. Dans la plupart des cas, on suspectait que les patients avaient une infection à *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline. Parmi les diagnostics, nous retrouvons de façon non exclusive les pneumonies nosocomiales ou acquises sous ventilateur, les infections de la peau et des annexes cutanées ainsi que des bactériémies. Ces méta-analyses regroupaient principalement des études à répartition aléatoire et contrôlées tirées d'études publiées portant sur l'adulte (sauf celles de Beibei[47] et Falagas[48] qui ont inclus des patients de moins de 18 ans). Seules les études de Bounthavong et coll. (infections compliquées de la peau et des annexes cutanées)[50] et de Dodds et coll. (infections compliquées de la peau et des annexes cutanées)[49] ont tenté d'analyser les infections causées par le SARM, mais l'efficacité de la médication au sein de cette population n'était pas évaluée comme critère d'évaluation primaire. Cela pourrait s'expliquer par la presque absence d'études à répartition aléatoire contrôlées, spécifiquement orientées vers cette population et, par le fait même, le faible nombre de patients infectés par le SARM dans les études répertoriées. Dans les autres méta-analyses, les analyses du traitement des infections à SARM portaient sur des sous-groupes de patients.

Les différentes méta-analyses sont résumées, et des tableaux sont présentés en annexe à ce document.

#### Pneumonie

Dans le traitement de la pneumonie nosocomiale et acquise sous ventilateur, ni Walkey[54] et coll., ni Kalil[53] et coll. n'ont pu mettre en évidence une supériorité du traitement au linézolide par rapport au traitement comparateur dans la population infectée. Ces deux méta-analyses regroupaient les résultats des mêmes études, à la différence près que l'étude de Lin et coll. (population de patients atteints de pneumonies nosocomiales et d'infections compliquées de la peau des annexes cutanées chez l'adulte)[55] n'était incluse que dans l'analyse de Walkey et coll. Deux autres méta-analyses regroupant diverses infections à Gram positif ont évalué le sous-groupe de patients atteints de pneumonie et traités empiriquement avec le linézolide et n'ont pu établir la supériorité du traitement [47-48]. Elles pouvaient inclure des patients traités pour une pneumonie tant nosocomiale qu'acquise en communauté.

#### Résolution de la pneumonie

Walkey et coll. [54] (n = 300)	Résolution clinique pour le sous-groupe des infections à SARM RR = 1,23; IC 95 % (0,97-1,57); p = 0,09; I <sup>2</sup> = 0 %
Kalil et coll. [53] (n = 198)	Résolution microbiologique dans le sous-groupe SARM LZD vs Vanco seule : RR= 1,05; IC 95 % (0,82-1,33); p = 0,71; I <sup>2</sup> = 0 %
Beibei et coll.[47] (n = 747)	Résolution clinique globale OR = 1,16; IC 95 % (0,85-1,57) ; p = 0,35; Chi <sup>2</sup> = 3,52; I <sup>2</sup> = 0 % (pas de sous-groupe SARM pour la pneumonie)
Falagas et coll.[48] Regroupe des patients traités pour une pneumonie nosocomiale ou acquise en communauté.	Résolution clinique globale (pas de sous-groupe SARM pour la pneumonie) OR = 1,03; IC 95 % (0,75-1,42) ; p = 0,84; Chi <sup>2</sup> = 1,03; I <sup>2</sup> = 0 % Pas non plus de résultats concluants pour les pneumonies nosocomiales seules.

**Infections de la peau et des annexes cutanées**

Deux des quatre méta-analyses répertoriées ont sélectionné des études spécifiques permettant d'évaluer la résolution clinique et microbiologique des infections compliquées et non compliquées de la peau et des annexes cutanées. Seule celle de Bounthavong et coll.[50] a pu noter que le linézolide permettait une meilleure résolution clinique des infections compliquées de la peau et des annexes cutanées. Cependant, après une analyse de sensibilité, les résultats ont perdu le seuil de signification statistique. Cette étude a néanmoins montré un avantage du linézolide pour la résolution microbiologique, de même que pour la population souffrant de SARM, tant avant qu'après l'analyse de sensibilité. Pour ce qui est des deux autres méta-analyses, les sous-analyses de Beibei et coll.[47] et Falagas et coll.[48] ont elles aussi montré un avantage du linézolide dans ce type d'infection.

**Résolution des infections de la peau et des annexes cutanées**

Doods et coll.[56] (ANZ J Surg 2009)	Résolution clinique : (n = 174) RR = 0,34 (0,04-2,89) p = 0,32 ; I <sup>2</sup> = 82 % Résolution microbiologique SARM (n = 439); RR = 0,55 (0,30-1,01) p = 0,05; I <sup>2</sup> = 13 % Pas de conclusion pour le SARM.
Bounthavong et coll.[50] (Curr Med Res Opin 2010)	Résolution clinique : Avant les analyses de sensibilité : OR = 1,41; IC 95 % (1,03-1,95); p = 0,03; I <sup>2</sup> = 0 % Après analyses de sensibilité : ne favorise plus LZD OR = 1,29; IC 95 % (0,81-2,05); p = 0,29; I <sup>2</sup> = 0 %  <b>SARM-ME :</b> Avant les analyses de sensibilité : (n = 562) OR = 2,90; IC 95 % 1,90-4,41; p < 0,00001; I <sup>2</sup> = 24,5 % Après les analyses de sensibilité : (n = 277) OR = 2,24 ; IC 95 % 1,26-3,99; p = 0,006; I <sup>2</sup> : 20,2 %
Beibei et coll.[47] (Intern J Antimicrob Ag 2010)	Résolution clinique (n = 1260) OR = 1,40; IC 95 % (1,01-1,95) ; p = 0,04; Chi <sup>2</sup> = 3,14; I <sup>2</sup> = 0 % Seul résultat d'efficacité significatif. Pas de sous-groupe SARM pour les infections de la peau et des annexes cutanées.
Falagas et coll. [48] (Lancet 2008)	Résolution clinique OR 1,67 IC 95 % (1,31-2,12) ; p < 0,0001; Chi <sup>2</sup> = 11,32 I <sup>2</sup> = 38,1 % Pas de sous-groupe SARM pour infection de la peau et annexes cutanées.

## **Bactériémie**

Une méta-analyse [57] a comparé la résolution clinique et l'innocuité du traitement de bactériémies à *S. aureus* au linézolide par rapport à la vancomycine. Elle n'a pu établir une meilleure résolution clinique avec le linézolide. Les deux traitements n'ont pas démontré de différence significative pour les patients infectés par le SARM. Falagas et coll.[48] ont par contre pu montrer une plus grande efficacité du linézolide dans un sous-groupe de patients traités pour une bactériémie. Il faut noter que, dans cette méta-analyse, la résolution clinique était basée sur la résolution de l'infection primaire et non de la bactériémie. De plus, la résolution microbiologique ne pouvait pas toujours être confirmée par une hémoculture et, dans ces cas, on présumait une résolution en fonction de la résolution clinique de l'infection initiale. Ceci représente une lacune de cette méta-analyse.

Shorr et coll.[57] (J Antimicrob Chemother 2005) Résolution clinique (n = 53)	<b>Résultats pour bactériémies à SARM :</b> Résolution clinique de l'infection initiale : (11 % des patients avaient la bactériémie comme infection primaire) LZD : 56 % ; Vanco : 46 % OR = 1,47; IC 95 % (0,5-4,34)
Beibei et coll.[47] (Intern J Antimicrob Ag 2010) Résolution clinique (n = 271)	OR = 0,88; IC 95 % (0,49-1,58) ; p = 0,66; Chi <sup>2</sup> = 1,56; I <sup>2</sup> = 0 %
Falagas et coll.[48] (Lancet 2008) Résolution clinique (n = 255)	OR = 2,07; IC 95 % (1,13-3,78) ; p = 0,02; Chi <sup>2</sup> = 4,10, I <sup>2</sup> = 2,4 %

## **Infections à Gram positif**

Les méta-analyses de Beibei et coll.[47] et Falagas et coll.[48] évaluent la performance du linézolide pour le traitement des infections à Gram positif. Elles auraient l'avantage de combiner un grand nombre de patients, le choix des études n'étant pas limité par l'indication du traitement. Aucune de ces études n'a cependant pu établir la supériorité du linézolide en termes de résolution clinique. Par contre, le linézolide s'est distingué par une meilleure résolution microbiologique, même si elle n'a pas été démontrée pour le sous-groupe SARM.

## **Autres études publiées**

### **Pneumonie nosocomiale (ZEPHYR)**

Les résultats de l'étude ZEPHYR de Wunderink et coll.[4] est la première qui permette de préciser la place du linézolide dans le traitement du SARM pour une population souffrant d'une pneumonie nosocomiale. Cette étude de non-infériorité (associée à une hypothèse complémentaire de supériorité), multicentrique de phase IV, contrôlée, à répartition aléatoire et à double insu, avait pour but d'évaluer l'efficacité, l'innocuité et la tolérance du linézolide à une dose de 600 mg IV BID par rapport à 15 mg/kg de vancomycine (ajustée à dose optimale), pour le traitement de la pneumonie nosocomiale causée par un SARM, chez le patient adulte hospitalisé. Les durées de traitement pouvaient varier entre 7 et 14 jours (21 jours si une bactériémie était diagnostiquée). Les doses de vancomycine ont été ajustées par un pharmacien (non aveugle), selon les protocoles locaux. Ont été exclus les patients ayant reçu LZD, vanco ou teicoplanin pendant plus de 48 h au cours de la période pré-étude, qui a duré 72 h, ainsi que les

patients ayant expérimenté un échec clinique antérieur à l'un de ces médicaments. Finalement, ont aussi été exclus les patients ayant été traités avec un antibiotique anti-SARM pendant plus de 48 h ou avant les 72 h correspondant à la période de pré-étude, à moins qu'un échec à cet agent ne soit consigné.

Le critère d'évaluation primaire était la guérison clinique pour la population PP à la fin de l'étude. Les critères secondaires étaient la réponse microbiologique (à la fin de l'étude et à la fin du traitement), la guérison clinique à la fin du traitement pour les populations PP et mITT, la guérison clinique à la fin de l'étude pour la mITT, la survie globale 60 jours après la fin de la thérapie et les effets indésirables (monitorés *ad* 28 jours après la fin de traitement dans la population ITT). Le résultat primaire était évalué par l'investigateur dans les cinq jours après la fin du traitement ainsi qu'à la fin de l'étude. En accord avec les critères préalablement établis, le commanditaire a pu occasionnellement outrepasser les décisions de l'investigateur, mais ces révisions ont été faites avant que les traitements ne soient dévoilés.

Pour conclure à une non-infériorité du LZD, la borne inférieure de l'IC 95 % pour la différence entre les traitements devait être  $> -10\%$ . En plus du traitement à l'étude, tous les patients ont reçu initialement un agent sans activité anti-SARM pour couvrir les bactéries Gram négatif, l'administration de cet agent était interrompue si aucun de ces pathogènes ne se trouvait dans les cultures. Les patients souffrant d'infection mixte recevaient une couverture adéquate pour les bactéries Gram négatif. Lors de ces infections, les patients étaient retirés de l'étude si l'investigateur jugeait que le pathogène Gram négatif semblait prédominant. Les patients ont été cliniquement évalués tous les trois jours pendant le traitement. Des cultures de spécimens provenant des voies respiratoires étaient effectuées 48-72 h après le début du traitement, à la fin du traitement et à la fin de l'étude (c.-à-d. 7-30 jours après la fin du traitement). Des CMI pour le SARM étaient évaluées par un laboratoire central.

La population mITT était composée de 448 patients (224 patients dans chacun des groupes). Dans la population PP, 172 patients ont reçu du LZD et 176 de la vancomycine. Les groupes de la PP semblaient initialement relativement bien équilibrés, bien que, dans le groupe vancomycine, certaines caractéristiques étaient numériquement supérieures : diabète (LND 36 %; VAN 42,5 %), atteinte rénale (LND 28 %; VAN 37 %), ventilation mécanique (LND 67 %; VAN 74 %). Un plus grand nombre de bactériémies ont aussi été rapportées dans le groupe vanco (LND 5 %; VAN 11 %), ainsi que de pneumonies acquises sous ventilation mécanique (LND 60,5 %, VAN 66,5 %). Néanmoins, il faut souligner que le score APACHE est quasi le même dans les deux groupes (LND 17,2 VAN 17,4).

À la fin de l'étude, on rapporte une guérison dans la population PP de 95/165 (57,6 %) des patients sous LZD et de 81/174 (46,6 %) des patients sous vancomycine (IC 95 % : 0,5-21,6;  $p = 0,042$ ), ce qui permet de démontrer la non-infériorité mais aussi, de justesse, la supériorité du LZD. À la fin du traitement, on rapporte les résultats suivants: LND 150/180 (83,3 %), vancomycine 130/186 (69,9 %) (IC 95 % : 4,9-22,0; pas de  $p$  mentionné). Des résultats similaires sont observés dans la population mITT. Pour la PP, les résultats pour la réponse microbiologique à la fin de l'étude sont: LND 97/167 (58,1 %) et vanco 82/174 (47,1 %) (IC 95 % : 0,4-21,5; pas de  $p$  mentionné). À la fin du traitement, les résultats sont les suivants : LND 149/182 (81,9 %), vanco 114/188 (60,6 %) (IC 95 % : 12,3-30,2; pas de  $p$  mentionné). L'analyse des résultats microbiologiques a été effectuée autant pour les patients ayant une éradication attestée, que pour ceux dont l'éradication était présumée (c.-à-d. des patients présentant une réponse clinique favorable mais pour lesquels aucune culture n'était disponible). Il aurait été utile de comparer uniquement entre eux les résultats des patients ayant bénéficié d'une éradication attestée. De plus, il aurait aussi été intéressant de connaître à quel moment les patients ont subi leur évaluation finale dans chacun des groupes (variations de sept à trente jours). En effet, en raison de la colonisation par le SARM, le résultat d'une évaluation à trente jours peut être différent d'une évaluation à sept jours.

Il faut noter que, dans la population PP, sept patients ont été exclus des analyses finales dans le groupe LZD ( $n = 165$ ) et deux dans le groupe vanco ( $n = 174$ ), patients pour lesquels le résultat du critère d'évaluation primaire était indéterminé. De même, la réponse clinique à la fin du traitement est évaluée

pour une PP où  $n = 180$  patients (au lieu de  $n = 172$ ). Il est intéressant de noter qu'une association entre l'efficacité clinique et le creux de vancomycine ne peut être observée. Beaucoup d'analyses de sous-groupes ont été effectuées, mais pour la plupart de celles-ci, on ne peut tirer de conclusion, probablement en raison d'un nombre insuffisant de patients. Cependant, on observe pratiquement toujours des tendances favorisant le LZD.

L'incidence et le type d'effets indésirables sérieux sont semblables dans les deux groupes pour la population ITT. L'incidence de néphrotoxicité dans la mITT (définie comme une augmentation de 0,5 mg/dl de la créatinine sérique chez les patients avec fonction rénale de base normale ou une augmentation de 50 % de la créatinine sérique pour les patients avec atteinte rénale initiale) est deux fois plus élevée dans le groupe vancomycine : LZD 8,4 % et vanco 18,2 %. Des creux de vancomycine supérieurs à 20 µg/ml au jour 3 ont été associés à une néphrotoxicité plus importante (37 %) par rapport à des creux de 15-20 µg/ml (22 %) ou < 15 µg/ml (18 %). Les auteurs mentionnent que les taux d'anémie (LNZ 18,1 %, vanco 19,3 %), de neutropénie ou de thrombocytopenie (LZD 16,3 %, vanco 13,2 %) sont comparables, ce qui n'est pas surprenant compte tenu de la durée des traitements (variations entre 2-22 jours; médiane 10 jours). La mortalité à soixante jours toutes causes confondues dans la population ITT est elle aussi comparable : LZD 15,7 % et vanco 17,0 %. Dans la mITT, on rapporte une mortalité de 28,1 % pour le LZD et de 26,3 % pour la vanco pour la même période.

La force du protocole de recherche de cette étude apporte quelques renseignements utiles en clinique, notamment en ce qui a trait à l'efficacité associée aux creux de vancomycine à viser et à la néphrotoxicité qui peut y être associée. L'étude ZEPHYR permet de questionner la pertinence de viser des creux élevés de vancomycine.

D'autres points doivent être soulevés afin d'évaluer les biais possibles dans les résultats. Nous ne connaissons pas l'influence qu'ont eue les différences de certaines caractéristiques de base existant entre les deux groupes de la population PP, des différences qui semblent jouer en défaveur de la vancomycine (ex. nombre de bactériémies, diabète, atteinte rénale, ventilation mécanique). Un diagnostic de bactériémie associée à une pneumonie nosocomiale est préoccupant. De plus, la perte de certains patients de la population PP dans l'analyse finale des résultats doit être soulignée. En l'occurrence, il y a certainement lieu de se demander si le résultat de supériorité du linézolide, obtenu à la limite permise, tiendrait toujours advenant l'inclusion de ces patients dans l'analyse. Il aurait aussi été intéressant d'avoir plus de détails sur les modifications apportées par le commanditaire par rapport aux décisions initialement prises par l'investigateur en ce qui a trait aux résultats d'évaluation du critère primaire. Cette situation semble étrange dans le cadre d'un essai clinique de cette ampleur. Néanmoins, les tendances favorisant constamment le LZD ne peuvent être ignorées et la non-infériorité globale clairement établie permet de situer de façon beaucoup plus claire la place du LZD par rapport à la vancomycine pour le traitement des pneumonies nosocomiales.

### **Peau et structures cutanées (diabète)**

Lipsky et coll.[58] a procédé à une analyse combinée, rétrospective de trois études prospectives, à répartition aléatoire, ouvertes, multicentriques dont l'évaluation initiale des résultats était faite à l'aveugle. L'analyse avait pour objectif primaire de comparer l'efficacité et l'innocuité du linézolide et de la vancomycine pour des patients diabétiques et non diabétiques présentant une infection compliquée de la peau et des annexes, causée par un SARM. L'objectif secondaire visait à comparer les taux de succès clinique et microbiologique pour les patients hospitalisés ainsi que la durée de leur séjour hospitalier. Un total de 349 patients diabétiques (LZD : 171, VAN : 178) et 707 patients non diabétiques (LZD : 356, VAN : 351) infectés par le SARM ont été analysés. Il n'est pas surprenant de constater que les infections à SARM seul étaient plus fréquentes dans la population non diabétique, alors qu'une flore mixte



contaminait plus souvent la population diabétique. Les patients ont reçu soit du linézolide à raison de 600 mg PO ou IV, soit de la vancomycine dosée à 15 mg/kg (une étude) ou à 1 g IV toutes les 12 h (deux études) avec des ajustements de doses permis. La durée du traitement a varié entre 7 et 28 jours (arrêt selon le jugement de l'investigateur). Pour la population diabétique, le taux de succès clinique global est inférieur (72,3 %) par rapport à la population non diabétique (85,8 %). Les deux traitements ont démontré des taux de succès clinique et microbiologique comparables parmi les patients diabétiques infectés par un SARM. Par contre, pour la population non diabétique, le linézolide a démontré des taux de succès clinique (74 % contre 62 %; IC 95 % : 4,7 %-18,1 %) et microbiologique (71 % contre 57 % ; IC 95 % : 6,5 %-20,7 %) significativement supérieurs par rapport à la vancomycine. Tous les traitements ont été bien tolérés de façon générale. Le linézolide a occasionné davantage de symptômes gastro-intestinaux, d'anémie ou de thrombocytopenie, mais à une fréquence peu élevée. La vancomycine a causé davantage d'atteintes rénales et d'effets indésirables liés au cathéter, sans que leur nombre soit élevé. Une durée de séjour plus courte a été observée parmi les patients non diabétiques. Il faut souligner que, dans cette population, on a rapporté un plus grand nombre d'abcès, alors que les diabétiques ont développé davantage d'ulcères. Cette atteinte est plus difficilement traitable, alors qu'un drainage d'abcès mène à une guérison rapide. La durée de traitement des patients traités au linézolide était un peu plus courte, quelle que soit la population analysée. Ceci peut en partie s'expliquer par un passage à la voie orale plus rapide.

Il faut noter à nouveau que les résultats doivent être interprétés avec prudence, en raison de plusieurs biais possibles. Il s'agit d'une analyse rétrospective. Le protocole de recherche ouvert des études retenues comporte une limite importante. De plus, il n'est pas possible d'évaluer clairement le degré d'hétérogénéité des études. Les populations semblent assez différentes tant par leur nombre que par les diagnostics décrits. Le contrôle du diabète n'a pas été analysé, ce qui représente un facteur confondant important pour une population infectée. Il faudra donc plus de données pour préciser l'utilité de cette publication.

#### **4.1.8 Télavancine**

##### **Infections compliquées de la peau et des annexes cutanées**

##### **Études de phase 2**

Études FAST (1-2) [59-60]

Les études FAST, à répartition aléatoire, comparatives et à double insu, ont comparé la télavancine à une thérapie standard (vancomycine ou pénicilline antistaphylocoque). Un total de 362 patients souffrant d'une infection compliquée de la peau et des annexes cutanées a été évalué. Ces études ont été conçues pour évaluer l'innocuité et explorer l'efficacité de la télavancine. Un tableau en annexe présente les principales données de ces études. Notons que la dose utilisée dans l'étude FAST 1 est inférieure à celle utilisée dans les autres études effectuées avec la télavancine.[59]

##### **Études phase 3**

Études ATLAS I-II (cf. tableau)

Les études ATLAS ont évalué l'efficacité de la télavancine comparativement à la vancomycine sur 1867 patients ayant une infection compliquée de la peau et des annexes cutanées[61]. Les résultats de ces deux études comparatives, multicentriques, à double insu et à répartition aléatoire ont été combinés et publiés en 2008. Les patients inclus dans les études devaient avoir développé une infection de la peau ou des annexes cutanées causée par un organisme Gram + confirmé ou suspecté et nécessitant un traitement parentéral pendant au moins sept jours. Les patients recevaient soit la télavancine, soit la vancomycine à une dose de 1 g IV q 12 h, qui pouvait être ajustée selon les pratiques locales. Si l'investigateur présumait la présence d'infections polymicrobiennes, il pouvait y ajouter l'aztréonam ou le métronidazole selon son

choix. L'objectif de ces deux études consistait à démontrer la non-infériorité de la télavancine par rapport à la vancomycine pour la population cliniquement évaluable de chaque étude et à tester la supériorité de la télavancine dans l'analyse combinée des études parmi les patients ayant au départ une infection à SARM. La marge de non-infériorité a été fixée par les auteurs à 10 %. Les deux études ont permis de prouver la non-infériorité de la télavancine pour le critère d'évaluation primaire, qui était le *test of cure* de 7 à 14 jours après l'administration de la dernière dose.

Pour les patients ayant développé une infection à SARM (N = 579), les taux de guérison étaient respectivement de 90,6 % et 84,4 % pour la télavancine et la vancomycine (IC 95 % : -1,1 %-9,3 %). La télavancine n'a donc pas réussi à démontrer sa supériorité par rapport à la vancomycine dans ce sous-groupe de patients. Sur le plan microbiologique, parmi les 579 patients évaluables, qui souffraient au départ d'une infection à SARM, les taux d'éradication pour la télavancine et la vancomycine étaient respectivement de 89,9 % et 85,4 %; IC 95 % : -0,9 – 9,8.

Quant à l'innocuité, les effets secondaires jugés sérieux ont été rapportés plus souvent en présence de la télavancine (7 %) que de la vancomycine (4 %) et un nombre supérieur de patients ont dû cesser leur traitement à la suite des effets secondaires dus à la télavancine par rapport à ceux recevant de la vancomycine (8 % vs 6 %, valeur de *p* non mentionnée). Les effets secondaires rencontrés plus fréquemment avec la télavancine sont les nausées, les vomissements, l'altération du goût et l'anomalie des urines. Un nombre supérieur de patients sous télavancine ont aussi présenté une insuffisance rénale (3 % vs 1 %) ou une augmentation de la créatinine sérique jugée cliniquement significative (6 % vs 2 %). Parmi les patients ayant présenté des effets secondaires à l'appareil rénal, la plupart ont vu leur créatinine sérique retourner à la valeur de base lors de la visite de suivi (dans les 14 jours suivant la fin du traitement antibiotique).

## **Autres indications**

### **Pneumonies**

Études ATTAIN[7] (cf. tableau)

Les études ATTAIN I et II ont comparé la télavancine à la vancomycine dans le traitement des pneumonies nosocomiales à Gram positif (y compris le SARM). Ces deux études de phase 3, à répartition aléatoire et à double insu, ont évalué auprès de patients de plus de 18 ans l'efficacité de la télavancine dosée à 10 mg/kg IV par jour par rapport à la vancomycine 1 g IV *q* 12 h qui pouvait être ajustée selon les pratiques locales (en conservant le double insu) pendant 7 à 21 jours. Une analyse préspecifiée combinant les résultats des deux études méthodologiquement identiques était prévue dans l'objectif de tester la supériorité de la télavancine parmi les patients ayant une pneumonie à SARM. Les résultats combinés des deux études sont présentés dans la publication principale. Les patients inclus devaient avoir développé une pneumonie plus de 48 h après leur admission ou moins de sept jours après avoir reçu leur congé. L'utilisation de l'aztréonam ou de la pipéracilline-tazobactam était autorisée pour le traitement des infections polymicrobiennes. Dans le groupe vancomycine, le changement pour une pénicilline antistaphylococcique était autorisé dans les cas d'infections à SASM. L'objectif primaire des études visait à démontrer la non-infériorité de la télavancine pour la réponse clinique dans la population complète et la population cliniquement évaluable. La marge de non-infériorité a été fixée à 20 % par les auteurs. Cette marge est très généreuse, mais les résultats obtenus sont quand même intéressants, puisqu'ils ne dépassent pas 10 %. La non-infériorité au *test of cure* aux jours 7 à 14 après la fin du traitement a été confirmée par les auteurs.

Le taux de guérison s'est révélé statistiquement plus élevé pour les patients sous télavancine dans le sous-groupe de personnes souffrant d'infection monomicrobienne à *S. aureus*, particulièrement pour les patients infectés avec des souches ayant une CMI  $\geq 1$   $\mu\text{g/ml}$  pour la vancomycine (87,1 % vs 74,3 %;  $p = 0,03$ ). Pour les patients infectés avec des souches ayant une CMI  $\leq 0,5$   $\mu\text{g/ml}$  pour la vancomycine, la supériorité de la télavancine n'a pas été démontrée (taux de guérison 89,2 % télavancine vs 78,6 % vancomycine;  $\Delta = 10,1$ ; IC 95 % : -9,0 – 28,8).

Lorsque toutes les infections à SARM étaient prises en compte (avec ou sans pathogène concomittant,  $N = 293$ ), la supériorité de la télavancine n'a pas atteint un niveau de supériorité statistiquement significatif (taux de guérison 74,8 % télavancine vs 74,7 % vancomycine,  $\Delta = 0,4$ ; IC 95 % : -9,9 – 10,4). Pour les patients ayant une infection monomicrobienne à SARM comme germe causal ( $N = 204$ ), la supériorité de la télavancine n'a pas non plus été démontrée (taux de guérison 81,8 % télavancine vs 74,1 % vancomycine,  $\Delta = 7,9$ ; IC 95 % : -3,5– 19,3).

Notons que sur le plan de l'innocuité, les auteurs rapportent une incidence plus grande de l'augmentation de la créatinine sérique d'au moins 50 % de la valeur de base avec la télavancine qu'avec la vancomycine (16 % vs 10 %, valeur de  $p$  non mentionnée). L'insuffisance rénale (10 % vs 8 %) et les hypokaliémies (9 % vs 6 %) ont aussi été rapportées plus souvent avec la télavancine (valeurs de  $p$  non spécifiées).

### **Divers autres**

Un rapport de cas relatant le traitement d'une endocardite à SARM à la télavancine a été trouvé[62]. Il n'a cependant pas été inclus dans l'analyse du PGTM.

#### **4.1.9 Tigécycline**

Afin d'évaluer la tigécycline, le PGTM a retenu trois études aux fins d'analyse. La recherche de littérature scientifique a permis de retracer deux études de phase III, comparatives, avec répartition aléatoire, portant sur la tigécycline pour le traitement d'infections compliquées de la peau et des annexes cutanées [63-64]. En raison de la faible taille de l'échantillon de ces deux études impliquant le pathogène SARM, ce document présentera plutôt l'analyse publiée des résultats regroupés de ces deux études [65]. Le lecteur est invité à consulter les tableaux en annexe pour voir le détail de chacune des études.

La deuxième étude présentée est celle de Florescu et coll., regroupant une population de patients souffrant d'infections graves à SARM. Finalement, la dernière étude présentée sera celle de Freire AT et coll., portant sur la pneumonie nosocomiale.

Les études publiées sur le traitement des infections abdominales compliquées ne permettent pas d'évaluer l'efficacité de la tigécycline contre les souches SARM étant donné le faible nombre de patients recrutés présentant cet agent pathogène[66].

Il n'y a pas d'études publiées à ce jour, permettant d'évaluer l'efficacité de la tigécycline dans le traitement des infections liées à un cathéter, à une ostéomyélite ou à une bactériémie à SARM. Des résultats regroupés de huit études, portant sur des sujets présentant une bactériémie secondaire, ne permettent pas d'évaluer l'efficacité de la tigécycline contre les souches SARM étant donné le faible nombre de patients traités contre cet agent pathogène[67].

### **Infections compliquées de la peau et des annexes cutanées**

Ellis-Grosse et coll.[65] a regroupé les résultats de deux études de non-infériorité [63-64], multicentriques, à répartition aléatoire (1:1) et à double insu comptant 1116 patients. Ces études comparent l'efficacité et l'innocuité d'une dose de 100 mg IV de tigécycline suivie de 50 mg du même agent administrés toutes les 12 heures par rapport à la vancomycine dosée à 1 g IV, toutes les 12 heures (ajustements permis selon les pratiques locales) en association avec 2 g IV d'aztréonam toutes les 12 heures durant un maximum de 14 jours pour le traitement des IPACc. Dans ces études, une infection compliquée de la peau ou des annexes est définie comme une infection avec atteinte du tissu sous-cutané, y compris une cellulite extensive nécessitant une intervention chirurgicale ou associée à une maladie sous-jacente (ex. diabète, maladie vasculaire périphérique, insuffisance veineuse, neuropathie périphérique). Les patients sont exclus s'ils sont atteints de fasciite nécrosante, de gangrène, d'ostéomyélite, de circulation artérielle grave, d'hémoperfusion, de plasmaphérèse, de neutropénie ou s'ils sont dans un état entravant la capacité d'éradiquer l'infection. Le critère d'évaluation primaire est le taux de guérison clinique mesuré dans la population en « intention de traiter » modifiée (c-mITT = 1057 patients) et la population cliniquement évaluable (CE = 833 patients) 12 à 92 jours après la fin de la thérapie. La limite inférieure de l'IC 95 % est établie à -15 pour respecter les critères statistiques de la non-infériorité. Il faut souligner que cette marge est généreuse et dépasse celle de 10 % recommandée par la FDA pour ce type d'infection[45]. Néanmoins, les résultats finaux ne dépassent pas 10 %. Les résultats regroupés de ces deux études démontrent un taux de guérison clinique comparable dans la population c-mITT, soit de 79,7 % pour la tigécycline et 81,9 % pour la vancomycine combinée à l'aztréonam (IC 95 % :-7,1-2,8;  $\Delta = -2,1$  %) ainsi que pour la population CE de 86,5 % pour la tigécycline et 88,6 % pour la combinaison vancomycine et aztréonam (IC 95 % : -6,8-2,7;  $\Delta = -2,1$ ). La tigécycline démontre sa non-infériorité par rapport à la vancomycine en combinaison avec l'aztréonam dans le traitement des IPACc. Quant aux critères d'évaluation secondaires, dans la population microbiologiquement évaluable (ME), le taux de guérison clinique est respectivement de 86,3 % et 86,4 % pour la tigécycline lors d'infections monomicrobienne et polymicrobienne. Le comparateur démontre des résultats comparables, avec des taux de guérison clinique de 88,7 % (IC 95 % : -10,2-5,7;  $\Delta = -2,3$ ) et de 88,3 % (IC 95 % : -11,2-7,6;  $\Delta = -1,8$ ). Le taux d'éradication microbiologique à la fin de la thérapie est comparable dans les deux groupes, soit 82,1 % pour la tigécycline et 86,2 % pour la vancomycine + aztréonam (IC 95 % : -10,6-2,4).

Le regroupement des deux études de phase III a permis d'identifier 65 patients qui présentaient des isolats avec SARM. Trente-deux d'entre eux ont reçu la tigécycline et 33, le traitement de vancomycine combiné à l'aztréonam. Un SARM communautaire a été découvert chez 21 patients (9 traités par la tigécycline et 12 par vancomycine/aztréonam) et représentait 32 % des isolats. Les CMI effectuées sur les isolats varient de 0,06 à 1,00 mg/L pour la tigécycline (CMI 50 : 0,12 et CMI 90 : 0,25) et les CMI varient de 0,50 à 4,00 mg/L pour la vancomycine (CMI 50 : 1,00 et CMI 90 : 2,00) (Voir le tableau de la section 3.1). Les taux d'éradication du SARM dans la population microbiologiquement évaluable (ME) sont comparables, soit 78,1 % (IC 95 % : 60,0 - 90,7) pour la tigécycline et 75,8 % (IC 95 % : 57,7 - 88,9) dans le groupe vancomycine et aztréonam. Par ailleurs, on remarque que les bornes de l'intervalle de confiance calculées sont larges. Cependant, il est important de préciser qu'aucune analyse statistique n'a été effectuée pour démontrer une non-infériorité entre les deux groupes. Le faible nombre de sujets infectés par le SARM pourrait expliquer ces résultats. Les auteurs mentionnent que des études supplémentaires sont nécessaires afin d'établir l'efficacité de la tigécycline contre le SARM. Une analyse faite par la FDA a réévalué la réponse clinique 35 jours après la fin de la thérapie. Les conclusions concernant l'efficacité n'ont pas été affectées par le taux de réponse clinique 35 ou 92 jours après la dernière dose du médicament étudié.

[http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2005/021821Orig1s000StatR.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2005/021821Orig1s000StatR.pdf)

Des effets secondaires gastro-intestinaux ont été rapportés plus fréquemment avec la tigécycline (46,5 %) *versus* la vancomycine (20,5 %). Les nausées, les vomissements étaient toutefois d'une intensité légère à modérée et nécessitaient rarement l'arrêt du traitement. L'incidence de rash, d'une augmentation des transaminases et d'évènements cardiovasculaires était plus fréquente dans le groupe de sujets recevant la vancomycine et l'aztréonam.

### **Études cliniques – Infections graves à SARM**

Florescu et coll.[68] ont publié une étude multicentrique, à répartition aléatoire (3:1) et à double aveugle, qui a permis de recruter 157 patients hospitalisés présentant une infection à SARM. L'objectif était de comparer l'efficacité et l'innocuité de la tigécycline à raison d'une dose de charge de 100 mg IV suivie de 50 mg toutes les 12 heures et de la vancomycine à raison de 1 g IV toutes les 12 heures (dose ajustée selon la fonction rénale, sans viser des creux entre 15 et 20 mg/ml). Les patients admissibles devaient présenter une infection grave à SARM, notamment une bactériémie, une infection intra-abdominale compliquée, une pneumonie ou une infection de la peau et des annexes cutanées (IPACc). L'objectif primaire visait à évaluer, 12 à 37 jours après la fin de la thérapie, le taux de guérison clinique selon le principe de l'intention de traiter parmi les sujets ayant reçu au moins une dose du médicament à l'étude (m-ITT) et qui présentaient une infection à SARM confirmée microbiologiquement (m-mITT = 133 patients). De ces patients, ceux qui répondaient à différents critères d'inclusion ont été considérés pour la population microbiologiquement évaluable (ME = 117 patients). Les diagnostics se répartissent ainsi : 69, 2 % de la population SARM souffrait d'une IPACc, 13,5 %, d'une infection intra-abdominale, 9,6 %, d'une bactériémie et 6,4 %, d'une pneumonie nosocomiale. Le taux de guérison clinique au sein de la population globale ME a atteint 81,4 % pour la tigécycline et 83,9 % pour la vancomycine alors que dans la population m-mITT, ce taux s'élevait respectivement à 75 % et 81,8 %. Les résultats obtenus dans le sous-groupe de patients ME atteints d'IPACc sont rapportés, sans toutefois être accompagnés de la description de la population ni du type d'infection cutanée. Au sein de cette population (présentant un score APACHE II  $\leq$  15), le taux de guérison a atteint 86,2 % parmi les patients recevant la tigécycline et 86,4 % dans le groupe vancomycine. Dans les mêmes conditions, la population m-mITT a présenté un taux de guérison clinique de 78,3 % avec la tigécycline et de 86,4 % avec la vancomycine.

Cependant, il est important de préciser qu'aucune analyse statistique entre les deux groupes n'a été effectuée sur l'ensemble des résultats obtenus. Par ailleurs, on remarque que les intervalles de confiance calculés sont larges. Les auteurs expliquent que l'étude n'avait pas la puissance nécessaire permettant d'obtenir une différence statistiquement significative entre la tigécycline et la vancomycine, mais qu'elle visait plutôt à obtenir des données cliniques sur l'activité de la tigécycline comparativement au groupe témoin.

Les effets indésirables touchant le système gastro-intestinal étaient plus fréquents avec la tigécycline (49,6 % *vs* 30,8 %) alors que l'augmentation des transaminases était plus fréquemment observée dans la population recevant la vancomycine (7,7 % *vs* 0,9 %).

### **Études cliniques – Pneumonies acquises en milieu hospitalier**

Une étude multicentrique de Freire et coll.[69], à répartition aléatoire (1:1) et à double aveugle dans laquelle 934 patients souffrant de pneumonie acquise en milieu hospitalier ont reçu de la tigécycline à 100 mg IV suivie de 50 mg toutes les 12 heures ou de 500 à 1000 mg IV d'imipénem/cilastatine toutes les 8 h. Les patients du groupe tigécycline pouvaient recevoir de la ceftazidime à raison de 2 g IV toutes les 8 h pour une couverture du *Pseudomonas aeruginosa*, et ceux du groupe imipénem/cilastatine pouvaient recevoir de la vancomycine pour le SARM. Les deux groupes pouvaient recevoir un aminoside pour une double couverture du *Pseudomonas aeruginosa*. L'objectif primaire visait le taux de réponse clinique 10 à 21 jours après la dernière dose dans la population en « intention de traiter » modifiée (mITT = 934 patients) et la population cliniquement évaluable (CE = 511 patients). La limite inférieure de l'IC 95 % était établie à -15 afin de satisfaire aux critères statistiques de non-infériorité. Le taux de réponse clinique pour la population mITT était respectivement de 62,7 % et de 67,6 % pour la tigécycline et l'imipénem/cilastatine (IC 95 % :-11,0 - 1,3;  $\Delta$  = -4,8 %). Ce même taux de réponse était respectivement de 67,9 % et de 78,2 % pour la population CE recevant la tigécycline et l'imipénem/cilastatine (IC 95 % :-17,8 à -3,0;  $\Delta$  = -10,4 %). L'efficacité de la tigécycline s'est donc révélée inférieure par rapport au traitement comparateur dans la population cliniquement évaluable pour traiter les pneumonies acquises en milieu hospitalier et démontre sa non-infériorité dans la population en « intention de traiter » modifiée. L'analyse des résultats selon que la pneumonie était associée ou non à un ventilateur a permis de démontrer que les patients recevant la tigécycline obtenaient des taux de réponses se rapprochant de ceux recevant de l'imipénem/cilastatine lorsque la pneumonie n'était pas associée à un ventilateur, contrairement à l'autre groupe où les taux de réponse étaient supérieurs parmi les patients recevant l'imipénem/cilastatine.

Dans cette étude, les auteurs ont isolé un SARM chez 57 patients. Le taux de réponse clinique dans la population évaluable microbiologiquement (ME) a été respectivement de 44,4 % et de 76,6 % pour les patients recevant de la tigécycline et l'imipénem/cilastatine. Puisque ces données correspondaient à des objectifs secondaires, aucun calcul statistique n'a été effectué.

Il ressort de l'étude le fait que la tigécycline n'a pas prouvé son efficacité pour le traitement des pneumonies acquises en milieu hospitalier par rapport au traitement de comparaison. Pour le moment, on ne peut donc pas considérer son utilisation dans cette indication.

## SECTION 5. SOMMAIRES DES DONNÉES PHARMACOÉCONOMIQUES

### 5.1 Coût d'acquisition pour les hôpitaux\* et implications budgétaires

	VANCOMYCINE	DAPTOMYCINE	LINÉZOLIDE	TÉLAVANCINE	TIGÉCYCLINE
	4,02 \$/500 mg 6,93 \$/1000 mg	169 \$/500 mg (Adulte 70 kg)	600 mg/sac : 99,30 \$ 600 mg/co : 71,50 \$		50 mg/f : 83,46 \$
<b>Peau et annexes cutanées (posso)/jour</b>	1 g IV BID 13,86 \$	4 mg/kg/jour 94,64 \$	600 mg IV BID : 198,60 \$ 600 mg PO BID : 143 \$	N/D	100 mg X 1 dose puis 50 mg <i>bid</i> : Jour 1 : 250 \$ Jour 2 : 167 \$
<b>Endocardite (posso) / jour</b>	1 g IV BID 13,86 \$	6 mg/kg/jour 141,96 \$	600 mg IV BID : 198,60 \$ 600 mg PO BID : 143 \$	N/D	N/A
<b>Pneumonie (posso) / jour</b>	1 g IV BID 13,86 \$	N/A	600 mg IV BID : 198,60 \$ 600 mg PO BID : 143 \$	N/D	100 mg X 1 dose puis 50 mg <i>bid</i> : Jour 1 : 250 \$ Jour 2 : 167 \$

N/D : produit non disponible chez le grossiste.

La télavancine a reçu un avis de conformité de Santé Canada, mais la compagnie n'a pas encore rendu le produit disponible sur le marché canadien.

\*Il est à noter qu'en externe, le coût des traitements est plus élevé et très différent.

Les coûts d'acquisition de la daptomycine, du linézolide et de la tigécycline sont nettement supérieurs à ceux de la vancomycine. Concernant la pneumonie nosocomiale à SARM, pour laquelle le linézolide est un choix de traitement de première intention, les CHU ne disposent pas d'information assez précise sur le nombre de patients traités annuellement dans les établissements pour en évaluer les implications budgétaires. De plus, si on suspecte un SARM qui n'est pas encore confirmé, un certain nombre de patients pourrait recevoir le linézolide pendant la courte période que dure l'attente des résultats de culture. Les répercussions budgétaires des autres indications potentielles n'ont pas été calculées, étant donné que le PGTM ne recommande pas ces molécules en première intention de traitement.

### 5.2 Données pharmacoéconomiques

La recommandation du PGTM d'utiliser le linézolide, tout comme la vancomycine, en première intention de traitement de la pneumonie nosocomiale à SARM est basée principalement sur les résultats de l'étude de Wunderink[4]. Étant donné la différence de coûts entre les deux médicaments, une recherche de littérature a été réalisée dans le but de trouver une évaluation pharmacoéconomique basée sur les données d'efficacité de l'étude de Wunderink[4] et réalisée pour un contexte canadien. Aucune analyse publiée répondant à ces critères n'a été relevée. Aucune demande d'évaluation du linézolide pour le traitement de la pneumonie nosocomiale n'a été soumise à l'INESSS ou à l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS), selon une recherche (en date du 17 février 2012) des sites internet des organismes. Selon Pfizer Canada, une évaluation pharmacoéconomique basée sur les données de l'étude de Wunderink[4] est présentement en cours pour le Canada (Myriam Antoun, communication personnelle, 1<sup>er</sup> février 2012).

## SECTION 6. ANALYSE ET RECOMMANDATIONS

---

Le traitement des infections à SARM demeure une préoccupation importante des cliniciens. Le choix de l'antibiothérapie repose sur plusieurs facteurs et pourra avoir une incidence majeure sur l'évolution de l'infection. À la suite de l'analyse des données disponibles, le PGTM croit nécessaire de faire ressortir différents points.

### 6.1 Considérations générales

- Avant de sélectionner un antibiotique, le clinicien doit tenir compte de ses caractéristiques, notamment : activité *in vivo*, pharmacocinétique, innocuité, potentiel de résistance, coût;
- Le risque d'apparition de résistance aux antibiotiques disponibles qui couvrent le SARM demeure une préoccupation de santé publique importante, qui doit être prise en compte lors du choix d'un agent;
- La vancomycine demeure l'antibiotique de référence (ou de comparaison) dans la majorité des études publiées;
- Le coût d'acquisition de la vancomycine pour les hôpitaux est très inférieur à celui de tous les autres antibiotiques utilisés pour traiter le SARM;
- La vancomycine est le seul agent pour lequel un suivi des dosages plasmatiques est recommandé. Cette caractéristique peut s'avérer un atout lors de situations cliniques pour lesquelles la connaissance des concentrations plasmatiques permet de mieux ajuster la thérapie, comme dans le cas de patients avec une obésité importante, une insuffisance rénale grave ou autres;
- La vancomycine a été étudiée alors que les nouvelles recommandations de dosages n'étaient pas encore diffusées ou publiées, ce qui peut limiter les conclusions associées à son efficacité ou à son innocuité en comparaison des différents agents évalués. Cependant, aujourd'hui encore les données probantes associées aux nouvelles cibles demeurent faibles, et peu de données cliniques corroborent cette pratique qui, bien qu'elle fasse de plus en plus d'adeptes, devra être mieux étayée. Les résultats de l'étude ZEPHYR[4] permettent d'ailleurs de remettre en question cette façon de faire, puisqu'une association entre des creux plus élevés et une efficacité supérieure n'a pas pu être démontrée;
- En l'absence de résistance ou de contre-indications à la vancomycine, les données publiées actuellement disponibles ne permettent pas de démontrer une supériorité des nouveaux antibiotiques par rapport à cet agent pour le traitement d'une infection à SARM, sauf dans le cas de pneumonie nosocomiale, où une supériorité (questionnable) du linézolide à la limite inférieure permise a été démontrée dans une seule étude;
- Dans le traitement des infections de la peau et des annexes cutanées, les données publiées ne permettent pas de faire la différence entre les nouveaux agents et de statuer sur la supériorité des uns par rapport aux autres;
- Dans la majorité des études publiées, la population infectée par le SARM provient d'analyses de sous-groupes, dont le protocole de recherche initial n'était pas conçu pour évaluer cette population précise. On rapporte généralement un nombre insuffisant de patients pour atteindre une puissance statistique permettant de tirer des conclusions. Beaucoup de biais méthodologiques sont aussi existants, ce qui limite la validité des conclusions tirées par les auteurs;



- Les méta-analyses ont souvent inclus des populations hétérogènes, et plusieurs d'entre elles sont basées, sur des études dont la qualité est peu élevée. Le nombre de patients infectés par le SARM demeure généralement insuffisant pour conclure à l'efficacité ou à la supériorité des nouveaux agents. Les différents tests effectués pour contrer ces biais ne suffisent souvent pas à pallier les différents problèmes identifiés, ce qui limite aussi les conclusions possibles;
- Les lignes directrices de l'IDSA confirment le peu de données probantes sur le sujet et précisent que plusieurs de leurs recommandations reposent sur des études observationnelles ou de petites séries de cas, combinées à des avis d'experts. Le PGTM remet d'ailleurs en question la gradation A1 attribuée à plusieurs recommandations;
- Tous les nouveaux antibiotiques évalués sont indiqués pour le traitement des infections de la peau et des annexes cutanées, y compris les infections à SARM. Les autres indications reconnues varient selon les agents.

## **6.2 Considérations portant sur la daptomycine**

- La daptomycine est un antibiotique bactéricide;
- La daptomycine est le seul des antibiotiques étudiés dont l'indication pour le traitement de l'endocardite du cœur droit a été reconnue par Santé Canada;
- Aucune étude n'a évalué la daptomycine et la vancomycine dans une population complète infectée par le SARM. Il s'agit toujours d'analyses de sous-groupes, dans le cadre d'études dont les protocoles de recherche n'étaient pas initialement conçus pour démontrer leur efficacité pour cette population précise. Les études publiées n'avaient pas la puissance statistique nécessaire pour démontrer l'efficacité de cet agent pour une infection à SARM, quelle qu'elle soit. Pour cette raison, l'INESSS juge que la démonstration de l'efficacité de la daptomycine, spécifiquement pour une infection à SARM, n'est pas satisfaisante. En conséquence, la daptomycine n'est pas inscrite à la liste de médicaments de la RAMQ;
- Cet antibiotique est inactivé par le surfactant pulmonaire et, par conséquent, ne doit pas être utilisé pour le traitement d'une pneumonie;
- Il est nécessaire d'ajuster la posologie lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min;
- La daptomycine interfère avec plusieurs tests de coagulation. Cet effet peut avoir une importance clinique lors du suivi de certains patients hospitalisés;
- La daptomycine peut être administrée par perfusion ou par voie intraveineuse directe;
- Dans ses lignes directrices sur le traitement des infections à SARM, l'IDSA a positionné la daptomycine pour le traitement de l'endocardite, des infections compliquées de la peau et des annexes cutanées, de l'ostéomyélite, de l'arthrite septique et de la bactériémie.

### **6.3 Considérations portant sur le linézolide**

- Le linézolide est un antibiotique bactériostatique pour le traitement du SARM;
- Le linézolide est le seul antibiotique, disponible par voie orale et intraveineuse, étudié pour le traitement d'une infection causée par le SARM;
- Le linézolide est le seul des antibiotiques étudiés dont l'indication pour le traitement de la pneumonie nosocomiale ou extrahospitalière à SARM a été reconnue par Santé Canada;
- Le linézolide est inscrit à la liste de médicaments d'exception de la RAMQ;
- Les données probantes existantes, portant sur l'efficacité du linézolide pour les infections à SARM, sont limitées. Les différentes études ou méta-analyses publiées incluant le linézolide présentent toutes la même faiblesse, c.-à-d. le nombre insuffisant de patients infectés par le SARM, ce qui limite les conclusions possibles et ne permet souvent pas d'atteindre la puissance statistique nécessaire. Cependant, la publication récente de ZEPHyR[4] permet d'apporter de nouvelles données probantes pour le traitement de la pneumonie nosocomiale à SARM. Il s'agit de la seule étude ayant évalué le linézolide et la vancomycine au sein d'une population complète infectée par le SARM, alors que les autres études les ont toujours étudiés dans des sous-populations;
- Les résultats obtenus dans ZEPHyR ont clairement démontré la non-infériorité du LZD par rapport à la vancomycine. Cependant, le PGTM juge que les résultats de supériorité obtenus sont moins convaincants que ceux démontrant sa non-infériorité;
- Il semble actuellement prématuré pour le PGTM de recommander la prescription du linézolide à l'ensemble des patients atteints de pneumonie nosocomiale sur la base d'une seule étude. Une deuxième étude confirmant les résultats de supériorité obtenus dans ZEPHyR serait nécessaire pour appuyer des modifications de pratique justifiant la place du linézolide en première intention, devant la vancomycine;
- Dans ses recommandations, le PGTM juge essentiel de considérer conjointement l'efficacité et le risque d'apparition de résistance à la suite d'une utilisation élargie du linézolide;
- L'étude ZEPHyR n'a pas démontré de différence significative de la mortalité après 60 jours. Ce résultat diffère de certaines études antérieures, qui favorisaient le linézolide. La mortalité est un indicateur utilisé notamment dans des études de pharmacoeconomie pour évaluer la place des différents agents. ZEPHyR ne permet pas de favoriser un antibiotique plutôt qu'un autre sur la base de cet indicateur;
- La durée de traitement au linézolide recommandée par le fabricant est limitée (28 jours au maximum) en raison des risques hématologiques et de polyneuropathies associés au produit. Un suivi de la formule sanguine est conseillé, surtout lors de traitements prolongés;
- Aucun ajustement de dosage n'est requis en présence d'insuffisance rénale ou lors du passage de la voie intraveineuse à la voie orale;
- Dans ses lignes directrices sur le traitement des infections à SARM, l'IDSA a positionné le linézolide pour le traitement des infections compliquées et non compliquées de la peau et des annexes cutanées, de la pneumonie, de l'ostéomyélite, de l'arthrite septique, de la méningite et d'autres infections du système nerveux central, ainsi que lors de thromboses septiques.

## **6.4 Considérations portant la télavancine**

- La télavancine est un antibiotique bactéricide pour le SARM;
- La télavancine est un nouvel antibiotique, dérivé semi-synthétique de la vancomycine, qui s'administre une seule fois par jour, par voie intraveineuse seulement;
- La télavancine ne nécessite pas de suivi des concentrations plasmatiques, contrairement à la vancomycine;
- In vitro, la télavancine a des CMI inférieures à la vancomycine pour plusieurs organismes Gram +, y compris le SARM[13];
  
- La télavancine a démontré sa non-infériorité par rapport à la vancomycine dans le traitement des infections de la peau et des annexes cutanées dues au SARM. Cependant, bien que numériquement supérieurs les résultats d'efficacité de la télavancine n'ont pas réussi à démontrer une supériorité statistiquement significative par rapport à la vancomycine pour cette indication;
- La télavancine a démontré sa non-infériorité dans le traitement des pneumonies nosocomiales causées par le SARM. Aucune supériorité n'a pu être démontrée;
- Un nombre important de patients présentant une infection à SARM ont été inclus dans les études portant sur la télavancine;
- La télavancine semble occasionner plus fréquemment que la vancomycine une augmentation de la créatinine de plus de 50%. Le profil d'innocuité dans les cas d'insuffisance rénale ne semble pas plus rassurant avec cet agent qu'avec la vancomycine;
- La télavancine interfère avec plusieurs tests de coagulation. Cet effet peut avoir une importance clinique pour le suivi de certains patients hospitalisés;
- Bien que l'agence européenne (EMA) ait reconnu l'efficacité de la télavancine pour le traitement des infections de la peau et des annexes cutanées, l'approbation n'a pas été donnée pour cette indication, car l'agence a jugé que les avantages portant sur l'efficacité ne l'emportaient pas sur les risques associés au produit. L'homologation a été donnée uniquement pour le traitement de la pneumonie à SARM;
- Bien que la télavancine soit approuvée par Santé Canada, son approvisionnement n'est actuellement pas possible, la compagnie n'ayant pas encore procédé à son lancement (février 2012);
- Dans ses lignes directrices sur le traitement des infections à SARM, l'IDSA a positionné la télavancine pour le traitement des infections compliquées de la peau et des annexes cutanées, ainsi que pour la bactériémie (ce n'est pas un premier choix).

## **6.5 Considérations portant sur la tigécycline**

- La tigécycline est un antibiotique bactériostatique;
- La tigécycline possède un spectre d'action qui couvre de nombreux Gram positif et Gram négatif, y compris la plupart des bactéries anaérobies couramment impliquées dans les infections courantes (*B. fragilis* notamment);

- Les données probantes actuelles portant sur l'efficacité de la tigécycline pour les infections à SARM sont limitées. Les différentes études ou méta-analyses publiées, incluant la tigécycline, présentent toutes la même faiblesse, c.-à-d. le nombre insuffisant de patients infectés par le SARM, ce qui limite les conclusions possibles et ne permet souvent pas d'atteindre la puissance statistique nécessaire. Il n'y a, par ailleurs, pas d'étude ayant évalué la tigécycline et la vancomycine dans une population complète infectée par le SARM, car il s'agit toujours de sous-populations;
- La tigécycline ne devrait pas être utilisée pour traiter la bactériémie, particulièrement en raison de son effet bactériostatique et de ses concentrations sériques basses;
- Un avis récent de la FDA rapporte une augmentation du risque de mortalité, principalement observée parmi les patients souffrant de pneumonie nosocomiale, particulièrement ceux avec ventilation assistée et ceux atteints d'infections dues à des pathogènes résistants (SARM/ERV). Malgré l'absence de différence statistique quant aux types d'infections, des décès ont également été observés lors d'infections de la peau et d'annexes cutanées, d'infections intra-abdominales et du pied diabétique. La différence portant sur le risque de mortalité, toutes causes confondues, est statistiquement significative.
- Dans ses lignes directrices sur le traitement des infections à SARM, l'IDSA n'a pas considéré la tigécycline dans ses recommandations.

### **Recommandations du comité scientifique du PGTM**

Selon la littérature consultée, la vancomycine est encore reconnue comme le traitement de première intention des infections causées par le SARM, aucune supériorité n'ayant pu être clairement démontrée avec tout autre antibiotique. C'est pourquoi, pour un traitement prouvé ou empirique d'une infection à SARM, le PGTM recommande de positionner sur la liste de médicaments des CHU les différents agents sélectionnés en deuxième intention de traitement, lorsque la vancomycine ne peut être utilisée en raison d'allergie, d'intolérance, de contre-indications ou d'inefficacité. Le linézolide fait exception à cette recommandation. De récentes données permettent de le recommander en première intention de traitement de la pneumonie nosocomiale à SARM, au même titre que la vancomycine.

- **VANCOMYCINE**

Le PGTM recommande la vancomycine comme agent de première intention pour le traitement d'une infection à SARM, quel que soit le diagnostic.

- **LINÉZOLIDE**

Le PGTM recommande le linézolide comme agent de première intention uniquement pour le traitement de la pneumonie nosocomiale causée par le SARM, au même titre que la vancomycine. Cependant, le clinicien devrait garder à l'esprit que, bien que des données probantes justifient cette position, le risque d'apparition de résistance à plus ou moins long terme demeure une préoccupation importante. Une résistance au linézolide pourrait avoir des conséquences néfastes, d'où l'importance de bien cibler la clientèle qui pourrait bénéficier de cet antibiotique en première intention.

### **Autres options**

(Si, pour un traitement prouvé ou empirique d'une infection à SARM, la vancomycine ne peut être utilisée en raison d'allergie, d'intolérance, de contre-indications ou d'inefficacité.)

#### ▪ **LINÉZOLIDE**

- Pour toutes les indications du linézolide, il faut privilégier la voie orale lorsque cela est possible.
- infections compliquées de la peau et des annexes cutanées, y compris le pied diabétique (sans ostéomyélite);
- pneumonies extrahospitalières;

#### ▪ **DAPTOMYCINE**

- endocardite du cœur droit;
- bactériémie;
- infection compliquée de la peau et des annexes cutanées, lorsqu'aucun des autres agents recommandés par le PGTM ne peut être utilisé.

#### ▪ **TIGÉCYCLINE**

Le PGTM ne recommande pas l'utilisation de la tigécycline pour le traitement des infections compliquées de la peau et des annexes cutanées (seule indication reconnue par Santé Canada pour le SARM) en raison :

- du peu de données disponibles pour cette population;
- du profil d'innocuité plus favorable avec les autres options disponibles (risque accru de mortalité avec cet agent, tel que l'a publié la FDA).

Le PGTM croit que la tigécycline pourrait être prise en considération uniquement lorsque toutes les autres options disponibles ont dû être écartées.

#### ▪ **TÉLAVANCINE**

Le PGTM ne voit actuellement pas de place pour la télavancine sur la liste des médicaments des CHU. Ses caractéristiques ne permettent pas de la positionner de façon avantageuse et sécuritaire par rapport aux autres options de traitements disponibles, bien que son efficacité pour le traitement de la pneumonie ou d'une infection compliquée de la peau et de ses annexes ne soit pas remise en question. Les données d'innocuité plus incertaines poussent le PGTM à demeurer prudent face à ce produit et propose d'attendre que des données plus nombreuses soient disponibles avant d'en recommander l'utilisation.

#### **AUTRES :**

On retrouve dans différentes publications la daptomycine ou le linézolide pour le traitement lors des diagnostics suivants :

- ostéomyélite ou arthrite septique,
- infection de cathéter,
- infection du système nerveux central,
- neutropénie fébrile.

Cependant, les données étant trop peu nombreuses et de qualité très variable, elles ne permettent pas d'appuyer l'usage habituel de la daptomycine ou du linézolide dans ces indications. Le PGTM ne peut donc pas se prononcer sur l'efficacité de ces agents.

### **Recommandation du comité exécutif**

Le comité exécutif du PGTM recommande, pour des raisons économiques, la vancomycine seule comme agent de première intention pour le traitement prouvé ou empirique d'une infection à SARM, quel que soit le diagnostic, incluant la pneumonie nosocomiale.

## **SECTION 7. AUTEURS ET RÉVISEURS**

---

### **Rédaction du document PGTM**

**Auteure principale :** Marie-Claude Michel, pharmacienne, CHUQ

#### **Coauteurs :**

Section daptomycine : Marie-Claude Michel, pharmacienne CHUQ

Section linézolide : Anita Ang, pharmacienne, CHUM, Marie-Claude Michel, pharmacienne, CHUQ

Section télavancine : Céline Dupont, pharmacienne, CUSM

Section tigécycline : France Varin, pharmacienne, CHUM

Section pharmacoéconomique : Benoît Cossette, pharmacien, CHUS

### **Révision du document PGTM**

#### **Réviseurs principaux :**

D<sup>re</sup> Louise Deschênes, microbiologiste infectiologue, CHUQ

D<sup>re</sup> Annie Ruest, microbiologiste infectiologue, CHUQ

Anita Ang, pharmacienne, CHUM

#### **Collaborateurs à la révision :**

Section télavancine : Martin Turgeon, pharmacien, CHUS

Section tigécycline : Nathalie Marcotte, pharmacienne CHUQ et Julie Leblond, pharmacienne CHUS

#### **Réviseurs (comité scientifique PGTM) :**

Dre Louise Deschênes, Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ)

Céline Dupont, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

Dr Paul Farand, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)

Dr Daniel Froment, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

Dr Pierre Gaudreault, Centre hospitalier universitaire, Hôpital Sainte-Justine (CHU-HSJ)

Marie-Claude Michel, Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ)

Elaine Pelletier, Centre hospitalier universitaire, hôpital Sainte-Justine (CHU-HSJ)

Dr Raghu Rajan, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

Martin Turgeon, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)

France Varin, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

**Les membres du comité scientifique du PGTM ne rapportent aucun conflit d'intérêts lors de la préparation de ce document**

#### **Titre du document :**

Antibiotiques utilisés pour le traitement d'une infection à Staphylococcus aureus résistant à la méthicilline chez le patient adulte hospitalisé.

**Approbation par le comité scientifique : 13 mars 2012**

**Révisé et approuvé par le Comité exécutif du PGTM en mai 2012**

Disponible sur le site web du PGTM à [www.pgtm.qc.ca](http://www.pgtm.qc.ca)

## SECTION 8. BIBLIOGRAPHIE ET RÉFÉRENCES

---

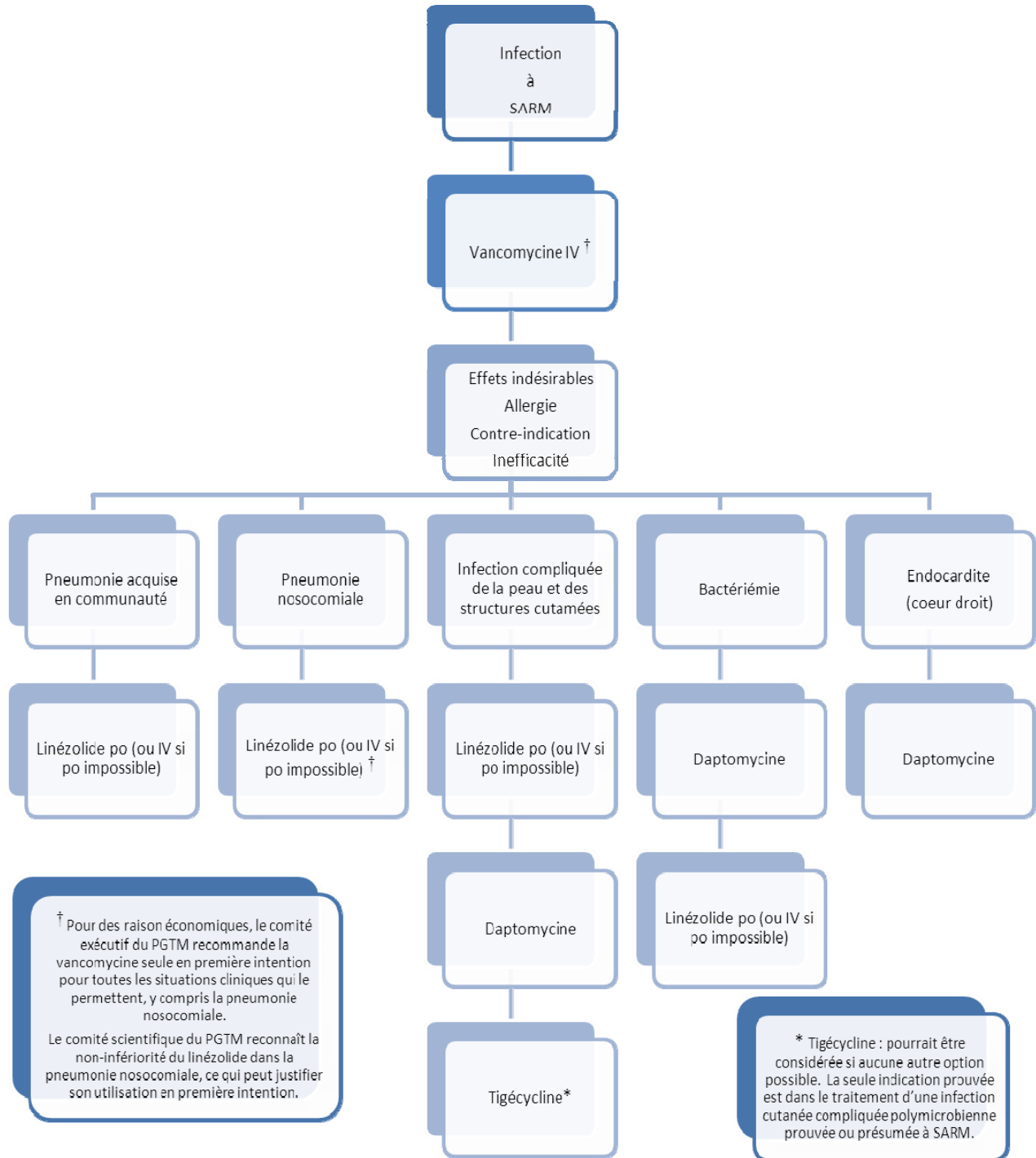
1. Institut national de Santé publique du Québec, *SPIN comité de surveillance provinciale des infections nosocomiales - SARM*. 2011.
2. Ministère de la Santé et des Services sociaux, *Prévention et contrôle des infections nosocomiales. Plan d'action 2010-2015*. 2011. p. 74 pages.
3. Liu, C., et al., *Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in adults and children: executive summary*. Clin Infect Dis, 2011. **52**(3): p. 285-92.
4. Wunderink, R.G., et al., *Linezolid in Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Nosocomial Pneumonia: A Randomized, Controlled Study*. Clin Infect Dis, 2012.
5. Logman, J.F., et al., *Comparative effectiveness of antibiotics for the treatment of MRSA complicated skin and soft tissue infections*. Current Medical Research & Opinion, 2010. **26**(7): p. 1565-78.
6. Hospira, *Monographie. Vancomycine*. 2011.
7. Rubinstein E, et al., *Telavancin versus Vancomycin for Hospital-Acquired Pneumonia due to Gram-positive Pathogens*. Clin Inf Dis, 2011. **52**(1): p. 31-40.
8. Sunovion Pharmaceuticals Canada, *Daptomycine Monographie de produit*. 2011.
9. Pfizer Canada, *Linézolide Monographie de produit*. 2010.
10. Lyseng-Williamson, K.A. and S.K.A. Blich, *Telavancin*. Drugs, 2009. **69**(18): p. 2607-2620.
11. Leonard, S.N. and M.J. Rybak, *Telavancin: An antimicrobial with a multifunctional mechanism of action for the treatment of serious gram-positive infections*. Pharmacotherapy, 2008. **28**(4): p. 458-468.
12. Astellas, *Télavancine Monographie de produit*. 2009.
13. Charneski, L., et al., *Telavancin: a novel lipoglycopeptide antibiotic*. Annals of Pharmacotherapy, 2009. **43**(5): p. 928-38.
14. Pace, J.L., et al., *In vitro activity of TD-6424 against Staphylococcus aureus*. Antimicrobial Agents & Chemotherapy, 2003. **47**(11): p. 3602-4.
15. Attwood, R.J. and K.L. LaPlante, *Telavancin: A novel lipoglycopeptide antimicrobial agent*. American Journal of Health-System Pharmacy, 2007. **64**(22): p. 2335-2348.
16. Pankuch, G. and P. Appelbaum, *Postantibiotic effects of telavancin against 16 gram-positive organisms*. Antimicrob Agents Chemother., 2009. **53**(3): p. 1275-7.
17. Wyeth Canada, *Monographie. Tygécycline*. 2009.
18. Micromedex.2.0 (2011) *Vancomycin*.
19. Hospira, *Vancomycine Monographie de produit*. 2005.
20. Medscape.Reference, *Vancomycin*. 2011.
21. Micromedex 2.0, *Daptomycin*. 2011.
22. Micromedex 2.0, *Linezolid*. 2011.
23. Santé Canada. *Sommaire des motifs de décision (SMD) - PrVIBATIVMD*. 2010/02/10; Available from: [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt\\_formats/pdf/prodpharma/sbd-smd/phase1-decision/drug-med/sbd\\_smd\\_2010\\_vibativ\\_107792-fra.pdf](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/prodpharma/sbd-smd/phase1-decision/drug-med/sbd_smd_2010_vibativ_107792-fra.pdf).
24. FDA. *VIBATIV (telavancin) for injection, for intravenous use*. 2009; Available from: [http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Label\\_ApprovalHistory](http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Label_ApprovalHistory).
25. Shaw, J.P., et al., *Pharmacokinetics, serum inhibitory and bactericidal activity, and safety of telavancin in healthy subjects*. Antimicrobial Agents & Chemotherapy, 2005. **49**(1): p. 195-201.
26. Micromedex.2.0, *Tigecycline*. 2011.
27. Micromedex.2.0, *Telavancin*. 2011.
28. Ferrera, E., ed. *Grossesse et allaitement: guide thérapeutique*,. 2007, Édition CHU Sainte-Justine,.
29. Pai, M.P. and D.T. Bearden, *Antimicrobial dosing considerations in obese adult patients*. Pharmacotherapy, 2007. **27**(8): p. 1081-91.



30. Krebs Kristine, *Communication personnelle*. mai 2010, Sepracor Pharmaceuticals, information médicale.
31. Wagner, C.C., I. Steiner, and M. Zeitlinger, *Daptomycin elimination by CVVH in vitro: evaluation of factors influencing sieving and membrane adsorption*. Int J Clin Pharmacol Ther, 2009. **47**(3): p. 178-86.
32. Saravolatz, L.D., G.E. Stein, and L.B. Johnson, *Telavancin: A novel lipoglycopeptide*. Clinical Infectious Diseases, 2009. **49**(12): p. 1908-1914.
33. Barriere, S., et al., *Effects of a new antibacterial, telavancin, on cardiac repolarization (QTc interval duration) in healthy subjects*. J Clin Pharmacol 2004. **44**: p. 689-95.
34. Food and Drug Administration, *FDA Drug Safety Communication: Increased risk of death with Tygacil (tigecycline) compared to other antibiotics used to treat similar infections*. 2010.
35. Wyeth Canada, *Tygécycline Monographie de produit*. 2009.
36. Trissel LA, ed. *Handbook on Injectable Drugs*. 15th ed. 2009, American Society of Health-System Pharmacist: Bethesda. 1681.
37. Lawrence A Trissel, ed. *Handbook on injectable Drugs*. 15th ed. Vancomycin hydrochloride. 2009, American of Health-System Pharmacist: Bethesda.
38. Roy Denis, *Communication personnelle*. 6 novembre 2009, Sepracor Pharmaceuticals.
39. Sanchez Garcia, M., et al., *Clinical outbreak of linezolid-resistant Staphylococcus aureus in an intensive care unit*. JAMA, 2010. **303**(22): p. 2260-4.
40. Pharmacist's Letter, *Drug Therapy for methicillin-resistant staph aureus (MRSA)*. 2011. **27**(2): p. 270202.
41. Gould, F.K., et al., *Guidelines (2008) for the prophylaxis and treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) infections in the United Kingdom*. J Antimicrob Chemother, 2009. **63**(5): p. 849-61.
42. INESSS, *Cubicin: Avis au ministre*. 1er février 2011.
43. Fowler Jr, V.G., et al., *Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by Staphylococcus aureus*. New England Journal of Medicine, 2006. **355**(7): p. 653-665.
44. Rehm, S.J., et al., *Daptomycin versus vancomycin plus gentamicin for treatment of bacteraemia and endocarditis due to Staphylococcus aureus: subset analysis of patients infected with methicillin-resistant isolates*. J Antimicrob Chemother, 2008. **62**(6): p. 1413-21.
45. Food and Drug Administration, *Summary minutes of the anti-infective drugs advisory committee*. 2008, November 18-20, <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/08/minutes/2008-4394m1-final%2018%20nov.pdf>.
46. Bliziotis, I.A., et al., *Daptomycin versus other antimicrobial agents for the treatment of skin and soft tissue infections: a meta-analysis*. Ann Pharmacother, 2010. **44**(1): p. 97-106.
47. Beibei, L., et al., *Linezolid versus vancomycin for the treatment of gram-positive bacterial infections: meta-analysis of randomised controlled trials*. Int J Antimicrob Agents, 2010. **35**(1): p. 3-12.
48. Falagas, M.E., Siempos, II, and K.Z. Vardakas, *Linezolid versus glycopeptide or beta-lactam for treatment of Gram-positive bacterial infections: meta-analysis of randomised controlled trials*. Lancet Infect Dis, 2008. **8**(1): p. 53-66.
49. Dodds, T.J. and C.I. Hawke, *Linezolid versus vancomycin for MRSA skin and soft tissue infections (systematic review and meta-analysis)*. ANZ J Surg, 2009. **79**(9): p. 629-35.
50. Bounthavong, M. and D.I. Hsu, *Efficacy and safety of linezolid in methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) complicated skin and soft tissue infection (cSSTI): a meta-analysis*. Curr Med Res Opin, 2010. **26**(2): p. 407-21.
51. Shorr, A.F., et al., *Linezolid versus vancomycin for Staphylococcus aureus bacteraemia: pooled analysis of randomized studies*. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2005. **56**(5): p. 923-9.
52. Walkey, A.J., M.R. O'Donnell, and R.S. Wiener, *Linezolid vs glycopeptide antibiotics for the treatment of suspected methicillin-resistant Staphylococcus aureus nosocomial pneumonia: a meta-analysis of randomized controlled trials*. Chest, 2011. **139**(5): p. 1148-55.

53. Kalil, A.C., et al., *Linezolid versus vancomycin or teicoplanin for nosocomial pneumonia: a systematic review and meta-analysis*. Crit Care Med, 2010. **38**(9): p. 1802-8.
54. Walkey, A.J., M.R. O'Donnell, and R.S. Wiener, *Linezolid versus Glycopeptide Antibiotics for the Treatment of Suspected Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus Nosocomial Pneumonia: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials*. Chest, 2010.
55. Lin, D.F., et al., *Linezolid for the treatment of infections caused by Gram-positive pathogens in China*. Int J Antimicrob Agents, 2008. **32**(3): p. 241-9.
56. *The 12th Clinical-Microbiological-Infectiological Symposium, December 1-3, 2005 in Berlin. [German]*. Hygiene + Medizin, 2005. **30**(12): p. 475-476.
57. Shorr, A.F., M.J. Kunkel, and M. Kollef, *Linezolid versus vancomycin for Staphylococcus aureus bacteraemia: pooled analysis of randomized studies*. J Antimicrob Chemother, 2005. **56**(5): p. 923-9.
58. Lipsky, B.A., et al., *The role of diabetes mellitus in the treatment of skin and skin structure infections caused by methicillin-resistant Staphylococcus aureus: results from three randomized controlled trials*. Int J Infect Dis, 2011. **15**(2): p. e140-6.
59. Stryjewski, M.E., et al., *Telavancin versus standard therapy for treatment of complicated skin and soft-tissue infections due to gram-positive bacteria*. Clinical Infectious Diseases, 2005. **40**(11): p. 1601-1607.
60. Stryjewski, M.E., et al., *Telavancin versus standard therapy for treatment of complicated skin and skin structure infections caused by gram-positive bacteria: FAST 2 study*. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2006. **50**(3): p. 862-867.
61. Stryjewski, M.E., et al., *Telavancin versus vancomycin for the treatment of complicated skin and skin-structure infections caused by gram-positive organisms*. Clinical Infectious Diseases, 2008. **46**(11): p. 1683-1693.
62. Nace, H. and B. Lorber, *Successful treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus endocarditis with telavancin*. J Antimicrob Chemother, 2010. **65**(6): p. 1315-6.
63. Breedt, J., et al., *Safety and efficacy of tigecycline in treatment of skin and skin structure infections: results of a double-blind phase 3 comparison study with vancomycin-aztreonam*. Antimicrob Agents Chemother, 2005. **49**(11): p. 4658-66.
64. Sacchidanand, S., et al., *Efficacy and safety of tigecycline monotherapy compared with vancomycin plus aztreonam in patients with complicated skin and skin structure infections: Results from a phase 3, randomized, double-blind trial*. Int J Infect Dis, 2005. **9**(5): p. 251-61.
65. Ellis-Grosse, E.J., et al., *The efficacy and safety of tigecycline in the treatment of skin and skin-structure infections: results of 2 double-blind phase 3 comparison studies with vancomycin-aztreonam*. Clin Infect Dis, 2005. **41 Suppl 5**: p. S341-53.
66. Babinchak, T., et al., *The efficacy and safety of tigecycline for the treatment of complicated intra-abdominal infections: analysis of pooled clinical trial data*. Clin Infect Dis, 2005. **41 Suppl 5**: p. S354-67.
67. Gardiner, D., et al., *Safety and efficacy of intravenous tigecycline in subjects with secondary bacteremia: pooled results from 8 phase III clinical trials*. Clin Infect Dis. **50**(2): p. 229-38.
68. Florescu, I., et al., *Efficacy and safety of tigecycline compared with vancomycin or linezolid for treatment of serious infections with methicillin-resistant Staphylococcus aureus or vancomycin-resistant enterococci: a Phase 3, multicentre, double-blind, randomized study*. J Antimicrob Chemother, 2008. **62 Suppl 1**: p. i17-28.
69. Freire, A.T., et al., *Comparison of tigecycline with imipenem/cilastatin for the treatment of hospital-acquired pneumonia*. Diagn Microbiol Infect Dis, 2010. **68**(2): p. 140-51.

**ANNEXE 1 ALGORITHME DE TRAITEMENT -  
INFECTION À STAPHYLOCOCCUS AUREUS RÉSISTANT À LA MÉTHICILLINE (SARM)  
CHEZ LE PATIENT ADULTE HOSPITALISÉ**



## ANNEXE 2 ÉTUDES ÉVALUÉES

### 2.1 ÉTUDES GÉNÉRALES

#### Études retenues

Auteurs - Année	N	Protocole de recherche	Population	Posologie et durée	Résultats	Effets indésirables Commentaires
Logman JFS Stephens J Heeg B et coll. <i>Comparative effectiveness of antibiotics for the treatment of MRSA complicated skin and soft tissue infections</i>	14 études retenues  N = 1840 pts  28 groupes pour l'ensemble des études  Vanco : 11 groupes N = 832  Linézolide : 6 groupes N = 510  Dalbavan : 3 groupes N = 112  Télavancine 3 groupes N = 323  Dapto : 1 groupe N = 28	Méta-analyse Approche bayésienne  Objectif : Évaluer les taux de succès des antibiotiques utilisés pour traiter les infections de la peau et des annexes cutanées causées par un SARM.  Comparer les nouvelles options par rapport à la vanco.	Adultes diagnostiqués avec une infection de la peau et des annexes cutanées à SARM.  (confirmation du SARM par culture de peau ou hémoculture)	Durée moyenne de traitement : 14 jours	Taux de succès cliniques et microbiologiques évalués et mis ensemble.  Taux de succès de base : (sans les analyses de sensibilités; voir section 4.1.4 pour les analyses de sensibilité)  Vanco : 74,7 % (CrI 95 % : 64,1 %-83,5 %) Linézolide : 84,4 % (CrI 95 % : 76,6 %-90,6 %) Dapto : 78,1 % (CrI 95 % : 54,6 %-93,2 %) Tigécycline : 70,4 % (CrI 95 % : 48 %-87,6 %) Dalbavancine : 87,7 % (CrI 95 % : 74,6 %-95,4 %) Télavancine : 83,5 % (CrI 95 % : 73,6 %-90,8 %)  Tests d'hétérogénéité : Vanco : $\chi^2 = 40,62$ ; $I^2 = 75,4$ % Linézolide : $\chi^2 = 30,44$ ; $I^2 = 83,6$ % Dalbavancine : $\chi^2 = 4,04$ ; $I^2 = 50,5$ % Tigécycline : $\chi^2 = 6,17$ ; $I^2 = 51,4$ % Télavancine : $\chi^2 = 0,67$ ; $I^2 = 0,00$ % Dapto : non effectué (une seule étude)  Conclusion : Tendance favorable pour linézolide, dalbavancine et télavancine mais compte tenu des limites de l'étude, conclusion discutable.	Études publiées : 3 banques de données : Medline, Embase, Cochrane. Non-inclusion des études non publiées Évaluateurs indépendants (2) : oui  Évaluation de la qualité des études effectuées. Scores variant entre 14 %-67 % (grille de Rochon et al.). Majorité des articles ayant un score < 50 %, donc qualité des études discutables.  Comparaisons indirectes  4 analyses de sensibilité effectuée (voir section 4.1.4).  CrI = intervalle de crédibilité  Participation majeure de la cie Pfizer à tous les niveaux (protocole, analyse des résultats, rédaction de l'article).

## 2.2 DAPTOMYCINE

### Études retenues

Auteurs - Année	N	Protocole de recherche	Population	Posologie et durée	Résultats	Effets indésirables Commentaires
Rhem Susan J, Boucher H, Levine D et coll.  <i>Daptomycin vs vanco plus gentamicin for treatment of bacteraemia and endocarditis due to S. aureus: subset analysis of patients infected with methicillin-resistant isolates.</i> JAntimicrob Chemother 2008; 62:1413-21.	N = 89 (1 patient exclu)  D : N = 45 V : N = 43  <u>Bactériémie compl</u> : D : N = 22 V : N = 22 <u>Bactériémie non compl</u> : D : N = 10 V : N = 11  <u>Endocardite (droit)</u> : D : N = 8 V : N = 6 <u>Endocardite (gauche)</u> : D : N = 5 V : N = 4	Une banque de données informatiques élaborée à partir de l'essai de Fowler a été utilisée pour permettre une analyse de sous-groupe préspecifiée portant sur les pts atteints de bactériémie ou d'endocardite à SARM.  Fowler : Étude ouverte, à répartition aléatoire 1:1, multicentrique.	Adulte ≥ 18 ans avec au moins une hémoculture à <i>S.aureus</i> dans les deux jours précédant la répartition aléatoire.  Exclusion : Pts avec Cl créat. < 30 ml/min, ostéomyélite, bactériémie polymicrobienne ou pneumonie. Pts avec valves prothétiques ou porteurs de matériel intravasculaire ou cathéters qui ne pouvaient être retirés dans les 4 premiers jours.  Diagnostic et critères établis par un comité indépendant et à l'insu du traitement.	Pts avec bactériémie ou endocardite à SARM :  Dapto : 6 mg/kg IV q 24 h Ou Vanco 1 g IV q 12 h + genta 1 mg/kg IV q 8 h x 4 j (posologie ajustée par les investigateurs).  Durée : Bactériémie non compliquée : 10-14 jours.  Bactériémie compliquée : 28 j minimum  Endocardite : 28 j minimum	<b>BUT</b> : Comparer les caractéristiques cliniques et les résultats thérapeutiques de patients présentant une bactériémie à SARM ou une endocardite à SARM, traitée avec de la daptomycine ou avec l'association de vanco et un court traitement à la gentamicine. <b>Critère d'évaluation primaire</b> : Taux de succès clinique à la visite 42 jours après arrêt de la thérapie ( <i>test of cure</i> ). <b>Taux de succès</b> : (à 42 jours) <u>Global</u> (bactériémies + endocardites) : Dapto : 44 % (20/45); Vanco : 32,6 % (14/43) IC : (-8,3 – 32,11) <u>Bactériémie</u> : Non compliquée : D = 60 % (6/10); V = 45 % (5/11) Compliquée : D = 45 % (10/22); V = 27 % (6/22) <u>Endocardite</u> : Cœur droit : D = 50 % (4/8); V = 50 % (3/6) Cœur gauche : D = 0 % (0/5); V = 0 % (0/4)  Taux de succès inférieur pour les pts > 75 ans. Pas de différence pour la survie/les décès. L'exposition en prétraitement à la vanco n'a pas eu d'influence sur le taux de succès. Bact. à SARM persistantes ou rechutes : D : 12/45 (27 %); V : 9/43 (21 %)  Taux de nausées/vomissements significativement supérieur avec vanco Échec pour effets indésirables : D : 3/45 (7 %); V : 7/43 (16 %)	Marge de non-infériorité établie par les auteurs = 0 %, ce qui est supérieur à la marge de 10 % établie par les organismes décideurs.  Sept des huit auteurs sont des employés ou consultants de la compagnie qui fabrique la daptomycine. Les analyses statistiques ont été calculées par l'une des auteurs, qui est consultante pour Cubist.  Prudence avec ces résultats, car : . analyse de sous-groupe . peu de sujets dans chacun des groupes . puissance insuffisante pour conclure.

Auteurs-Année	N	Protocole de recherche	Population	Posologie et durée	Résultats	Effets indésirables Commentaires
Bliziotis IA, Plessa E, Peppas G, Falagas ME.  <i>Daptomycin vs other antimicrobial agents for the treatment of skin and soft tissue infection: a meta-analysis.</i>  Ann Pharmacother 2010; 44: 97-106.	N des études : N = 103 N = 100 N = 56 N = 1092  TOTAL : Dapto : N = 688 pts Vanco : N = 869 pts  ITT = 1557 pts	Méta-analyse 4 études retenues : . 3 ECR (simple insu) . 1 étude comparative (étude avec contrôle historique, dapto et comparateur selon un ratio de 1:4)  Comparateur = Vanco  Dans 1 étude, la vanco ne pouvait être modifiée; dans les autres, passage à une pénicilline semi-synth. si absence de SARM.  (Pour étude comparative : marge de non-infériorité = -20 % Pour les autres : non précisé)	ITT : N = 1557 pts .Dapto : 688 pts .Comparateur : 869 pts  1 étude a évalué des SSTI et les autres ont inclus des cSSTI.	Dapto : 4 mg/kg IV <i>Die</i> X 7-14 jours  Vanco 1 g IV <i>q</i> 12 h X 7-14 jours (doses ajustées selon cinétique).  Pénicilline semi-synthétique : 2 g IV <i>q</i> 4 h X 14 jours max.  Dans une étude, dapto haute dose : 10 mg/kg X 4 jours.	Critère d'évaluation primaire : Succès clinique.  Critères secondaires : .succès clin. pour cSSTI; .succès microbiologique; .succès clinique pour SARM; .succès clinique dapto vs VAN; .temps pour amélioration ou guérison clinique; .thérapie liée aux effets secondaires; .retrait lié à la toxicité; .mortalité toutes causes confondues; .développement de résistance.  <b>Pas de différence significative pour le succès clinique entre dapto et comparateurs.</b> <b>Pas de différence de toxicité dans les deux groupes, pour tous les critères (prim. + sec.).</b>  Succès clinique pour SARM disponible seulement pour 2 études. (L'étude de Davis rapporte des résultats pour le SARM communautaire seulement) Dapto : 45/59 Comparateur : 52/64 OR 0,49; IC 95 % : 0,05-4,95  Résultat étude de dapto haute dose x 4 jours : succès clinique moindre de dapto (82 %) vs Vanco (95 %) (différence non significative)	Banque de données : Medline, CCRT; Scopus; Études publiées : essais cliniques à répart. aléatoire, études comparatives (+ références des articles publiés); Études non publiées : résumés des congrès ECCMID, ICAAC.  Validité des études : JADAD (2-5); Évaluateurs indépendants (2) : oui; Test d'hétérogénéité : $\chi^2$ et $I^2$ ; Biais de publication : <i>funnel plot</i> et test de Eager; Détection des biais de publications : Auteurs ayant testé plusieurs calculs pour évaluer l'influence de certaines études (ex. enlever celles qui étaient ouvertes). Pas de différence sur les résultats.  L'étude de Arbeit (N = 1092 pts) a pu influencer de façon plus importante les résultats.  Auteurs concluent que la dapto est aussi efficace et sécuritaire que Vanco ou pénicilline de façon générale MAIS <b>auteurs confirment l'impossibilité d'en arriver à une conclusion concrète pour le SARM.</b>

## 2.3 LINÉZOLIDE

### Études retenues

Auteurs-Année	N	Protocole de recherche	Population	Posologie et durée	Résultats	Effets indésirables Commentaires
<p>Kalil, AC et coll. 2010</p> <p><i>Linezolid vs Vanco or Teicoplanin for nosocomial pneumonia : a systematic review and meta-analysis</i></p> <p>Crit Care Med 2010; 38: 1802-8.</p>	<p>9 études retenues</p> <p>N = 2329 pts</p>	<p>Revue systématique et méta -analyse</p> <p>Rétrospectif</p> <p>Essais à répartition aléatoire, prospectifs</p> <p>OBJECTIF : Démontrer la supériorité de LZD vs GLY (VAN, TEI) pour le traitement de la pneumonie nosocomiale.</p>	<p>Population adulte ou péd. (1 seule étude) atteinte de pneumonie nosocomiale.</p> <p>Toute infection associée à un diagnostic de pneumonie : à Gram +, à SARM, fièvre neutropénique.</p>	<p>N/D dans la publication</p>	<p>Résolution clinique (population CE) : Globale : (N = 903) : RR = 1,01; (IC 95 % : 0,93-1,10); <math>p = 0,83</math> I<sup>2</sup> = 0 %</p> <p>Pour LZD vs VAN seulement : (N = 747) RR = 1,00; (IC 95 % : 0,9-1,12); <math>p = 0,94</math>; I<sup>2</sup> = 0 %</p> <p>Résolution microbiologique (population microbiologiquement évaluable) Globale : (N = 667) RR = 1,10; (IC 95 % : 0,98-1,22); <math>p = 0,10</math>; I<sup>2</sup> = 0 %</p> <p>Pour LZD vs VAN seulement : (N = 371) RR = 1,07; (IC 95 % : 0,9-1,26); <math>p = 0,45</math>; I<sup>2</sup> = 0 %</p> <p>SARM (n = 261) : Pour LZD vs VAN : (N = 198) RR = 1,05; (IC 95 % : 0,82-1,33); <math>p = 0,71</math>; I<sup>2</sup> = 0 %</p> <p>Mortalité toutes causes confondues Le risque n'est pas différent entre le LZD et les glycopeptides. (N = 1864) RR = 0,95; (IC 95 % : 0,76-1,18); <math>p = 0,63</math>; I<sup>2</sup> = 0 %</p> <p>Effets indésirables (LZD comparé avec VAN seulement)</p> <p>Gastro-intestinal : (N = 1630) RR = 1,86; (IC 95 % : 0,97-3,59); <math>p = 0,06</math>; I<sup>2</sup> = 56 % en faveur de LZD</p> <p>Thrombocytopénie : (n = 1695) RR = 2,66; (IC 95 % : 1,56-4,56); <math>p &lt; 0,0001</math>; I<sup>2</sup> = 36 % en faveur de LZD</p> <p>Insuffisance rénale : (N = 1690) RR = 0,40; (IC 95 % : 0,12-1,29); <math>p = 0,13</math>; I<sup>2</sup> = 11 %</p> <p>Conclusion : Il n'est pas démontré que LZD soit supérieur aux GLY ou VAN.</p>	<p>Banques de données (3) : Medline/Pubmed, Cochrane Library, EMBASE;</p> <p>Études publiées : Études prospectives, à répartition aléatoire;</p> <p>Études non publiées : Résumés de congrès (IDSA, ICCAC, Chest, American Thoracic Society), rapports de la FDA; <a href="http://www.clinicalstudyresults.org">www.clinicalstudyresults.org</a>, <a href="http://www.clinicaltrialresults.org">www.clinicaltrialresults.org</a>.</p> <p>Évaluateurs indépendants (2) : oui;</p> <p>Détection des biais de publications : Pas de résultats de tests de sensibilité mais auteurs rapportent une constance dans les résultats lors de ces analyses.</p> <p>Test d'hétérogénéité : Statistique Q, méthode I<sup>2</sup>.</p> <p>Validité des études : Score de JADAD (3-4)</p> <p>Analyses JADAD et les analyses excluant la population pédiatrique n'ont pas montré de résultats significativement différents. Pas de biais de publication détecté par régression d' Egger ou corrélation de Begg et Mazumdar.</p> <p>Différences absolues portant sur les risques et avantages :</p> <p>Commentaires : **La présence ou l'absence de double insu ne modifient pas les conclusions quant aux résultats de guérison ou d'éradication. Le double insu n'a pas non plus démontré de différence quant à la thrombocytopénie ou aux effets gastro-intest. Un biais est rapporté par rapport au risque d'ins. rénale qui favoriserait l'utilisation du LZD vs VAN dans les études ouvertes.</p>

Auteurs-Année	N	Protocole de recherche	Population	Posologie et durée	Résultats	Effets indésirables Commentaires
<p>Falagas et coll. 2008</p> <p><i>Linezolid versus glycopeptides or beta-lactam for the treatment of Gram-positive bacterial infections: meta-analysis of randomised controlled trials</i></p> <p>Lancet 2008; 8: 53-66</p>	<p>12 études cliniques à répartition aléatoire et contrôlées : 10 sur l'adulte et 2 en pédiatrie</p> <p>N = 6093 patients</p> <p>Nombre de patients dans chaque groupe ITT ou cliniquement évaluables non mentionné.</p> <p>SARM : N = 605</p> <p>LNZ : N = 317</p> <p>VAN : N = 288</p>	<p>Objectif : Évaluer si LZD est supérieur aux GLY ou au bêta-lactam pour le traitement des infections dues aux cocci Gram +.</p>	<p>Infections compliquées ou non compliquées de la peau et des annexes cutanées, la pneumonie et la bactériémie.</p> <p>ITT : patients ayant reçu au moins une dose de médicament.</p>	<p>VAN généralement 1 g IV q 12 h</p> <p>LZD : 600 mg IV ou PO q 12 h ou 10 mg/kg q 8 h en pédiatrie</p> <p>Autres antibiotiques: Pénicillines semi-synthétiques, ampicilline-sulbactam, amoxicilline-acide clavulanique, clindamycine, cefadroxil, cefpodoxime, dicloxacilline</p>	<p>Résolution clinique dans la population ITT : Tous traitements standards (STD) confondus (N = 3751) LZD : 86,3 %; STD : 81, % OR = 1,41; (IC 95 % : 1,11-1,81); p = 0,006 Vancomycine comme comparateur (N = 1824) OR = 1,44; (IC 95 % : 0,90-2,30) pas de valeur p mentionnée</p> <p>Par infection : Infections de la peau et des annexes cutanées (8 études) OR = 1,67; (IC 95 % : 1,31-2,12) ; p &lt; 0,0001; Chi<sup>2</sup> = 11,32; I<sup>2</sup> = 38,1 % Pneumonie (7 études) OR = 1,03; (IC 95 % : 0,75-1,42); p = 0,84; Chi<sup>2</sup> = 1,03; I<sup>2</sup> = 0 % Pas de résultats concluants pour les pneumonies nosocomiales également Bactériémie (5 études) OR = 2,07; (IC 95 % : 1,13-3,78); p = 0,02; Chi<sup>2</sup> = 4,10; I<sup>2</sup> = 2,4 % Mortalité toutes causes confondues (ITT N = 5162) Globale vs STD : OR = 0,97; (IC 9 % : 0,79-1,19); Effets indésirables Globaux (ITT = 4932 patients) : OR = 1,40; (IC 95 % : 0,95-2,06); p = 0,09; Chi<sup>2</sup> = 42,76; I<sup>2</sup> = 83,6 % Retrait en raison d'un effet indésirable Anémie OR = 1,44; (IC 95 % : 0,74-2,81); p = 0,28; Chi<sup>2</sup> = 4,71; I<sup>2</sup> = 0 % Thrombocytopénie OR = 11,72; (IC 95 % : 3,66-37,57); p &lt; 0,0001; Chi<sup>2</sup> = 2,43; I<sup>2</sup> = 0 % Pas de détails sur la néphrotoxicité critère secondaire : Résolution microbiologique Globale OR = 1,34; (IC 95 % : 1,05-1,72); p = 0,02; Chi<sup>2</sup> = 0,93; I<sup>2</sup> = 9,4 % SARM N = 605 OR = 1,69 ; (IC 95 % : 0,84-3,41) ; p = 0,014; Chi<sup>2</sup> = 14,32; I<sup>2</sup> = 51,1 % Conclusion : Résultats supérieurs pour LZD parmi les patients traités pour une infection de la peau ou une bactériémie. Aussi pour la résolution microbiologique. Pas de différence significative parmi les patients SARM. Plus de thrombocytémie rapportée avec LZD.</p>	<p>Banques de données (3) : Pubmed, Cochrane Register of Controlled Trials, Current Contents, références/bibliographie des articles; Études publiées : à répartition aléatoire, contrôlées; Études non publiées : Non; 2 évaluateurs indépendants : Oui; Test d'hétérogénéité : Chi-carré, I<sup>2</sup>; Détection des biais de publications : <i>funnel plot</i>, p &lt; 0,05; Validité des études : scores attribués aux études (max : 5 points). Score moyen de 2,5 (2-5). Études à l'aveugle et non aveugle.</p> <p>Commentaires Comparateur glycopeptide ou bêta-lactames.</p> <p>Pas de monitoring systématique des dosages de vancomycine pour tous les patients.</p> <p>Présence d'études non à l'aveugle.</p> <p>Infections graves de la peau et des annexes cutanées exclues.</p> <p>Infections à Gram négatif possibles, ce qui implique l'usage d'autres antibiotiques.</p> <p>Durée de traitement insuffisante pour évaluer adéquatement la présence de thrombocytémie.</p>



Auteurs-Année	N	Protocole de	Population	Posologie et durée	Résultats	Effets indésirables Commentaires
Beibei et coll. 2010  <i>Linezolid vs Vancomycin for the treatment of Gram-positive bacterial infections : meta-analysis of randomised controlled trials</i>  Int J Antimicrobial Agent 2010; 35: 3-12	9 études  N = 2489  . VAN : N = 1146 . LZD : N = 1343  SARM : N = 820 . VAN : N = 442 . LZD : N = 378	Méta-analyse  Études répart. aléat. contrôlées  Objectif : Clarifier si le LZD est associé à une meilleure efficacité que la vancomycine pour les infections à cocci Gram positif y compris les infections de la peau et des annexes cutanées, la pneumonie et la bactériémie.	Adulte + une étude avec patients de moins de 12 ans.  Infections compliquées ou non compliquées de la peau et des annexes cutanées, la pneumonie et la bactériémie.  Analyse indépendante des résultats de chacun des diagnostics.	18 ans et + : LZD : 600 mg IV ou PO q 12 h  Moins de 12 ans : LZD : 10 mg/kg q 8 h IV ou PO  VAN : 1 g IV q 12 h  Ajustements de la dose de VAN dans 4 études  Couverture Gram – permis, surtout avec aztreonam et aminosides.  Traitement empirique.  Durée de traitement moyen inférieur à 14 jours.	<u>Résolution clinique</u> Globale : LZD : 80 %; VAN : 78 %; OR = 1,22; (IC 95 %:0,99-1,50) ; p = 0,06; Chi <sup>2</sup> = 9,51; I <sup>2</sup> = 16 %  . Infections de la peau et des annexes cutanées (6 études) OR = 1,40; (IC 95 %: 1,01-1,95) ; p = 0,04; Chi <sup>2</sup> = 3,14; I <sup>2</sup> = 0 % Seul résultat d'efficacité significatif  . Pneumonie (7 études) OR = 1,16; (IC 95 %: 0,85-1,57) ; p = 0,35; Chi <sup>2</sup> = 3,52; I <sup>2</sup> = 0 %  . Bactériémie (3 études) OR = 0,88; (IC 95 %: 0,49-1,58) ; p = 0,66; Chi <sup>2</sup> = 1,56; I <sup>2</sup> = 0 %  Mortalité toutes causes Globale : OR = 0,99; (IC 95 %: 0,78-1,25) ; p = 0,91; Chi <sup>2</sup> = 7,82; I <sup>2</sup> = 10 %  Effets indésirables . Globaux : OR = 1,14; (IC 95 %: 0,82-1,59); p = 0,45; Chi <sup>2</sup> = 22,44; I <sup>2</sup> = 69 % . Anémie OR = 1,06; (IC 95 %: 0,70-1,60) ; p = 0,78; Chi <sup>2</sup> = 5,65; I <sup>2</sup> = 0 % . Thrombocytopénie OR = 3,26; (IC 95 %:0,92-11,61); p = 0,07; Chi <sup>2</sup> = 18,20; I <sup>2</sup> = 62 % . Néphrotoxicité OR = 0,31; (IC 95 % (0,13-0,74) ; p = 0,008; Chi <sup>2</sup> = 3,35; I <sup>2</sup> = 0 %  <u>Critère secondaire</u> : Résolution microbiologique Globale OR = 1,33; (IC 95 % : 1,03-1,71) ; p = 0,03; Chi <sup>2</sup> = 7,08; I <sup>2</sup> = 0 %  SARM N = 820 OR = 1,61; (IC 95 % : 0,65-2,71); p = 0,08; Chi <sup>2</sup> = 16,40; I <sup>2</sup> = 51 %  <b>Conclusion :</b> Résultats en faveur du LZD pour la résolution microbiologique. Pas de différence significative parmi les patients SARM.	<b>Banques de données (3) :</b> Pubmed, Cochrane Register of Controlled Trials, Current Contents <b>Études publiées :</b> à répartition aléatoire, contrôlées <b>Études non publiées :</b> Non <b>2 évaluateurs indépendants :</b> Oui <b>Test d'hétérogénéité :</b> Chi-carré, I <sup>2</sup> <b>Détection des biais de publications :</b> non mentionné <b>Validité des études :</b> Scores de Jadad modifié (moyenne = 2,6). 4 études avec analyse à l'aveugle.  <b>Commentaires</b> Plus de néphrotoxicité avec VAN.

Auteurs-Année	N	Protocole de recherche	Population	Posologie et durée	Résultats	Effets indésirables Commentaires
Bounthavong M, Hsu DI. 2010  <i>Efficacy and safety of linezolid in MRSA complicated skin and soft tissue infection : a meta-analysis</i>  Curr Med Res & Opin 2010; 26: 407-21.	Études retenues  N = 2652  LZD : N = 1361  VANCO : N = 1291	Rétrospectif  Objectif : Évaluer par une méta-analyse les critères cliniques et microbiologiques du LZD et VAN dans les infections compliquées de la peau et des annexes cutanées à SARM.  Études incluses : prospectives, répart. aléat., comparant LZD et VAN pour infection compliquée de la peau et annexes cutanées.  Études pouvant inclure d'autres pathogènes que le SARM ou autres diagnostics si une partie de la population correspondait à celle étudiée.	Adulte ≥ 18 ans avec infection compliquée de la peau et des annexes cutanées.  Âge moyen : 52-68 ans  2 études : diagnostics infection compliquées peau et annexes cutanées seulement.  3 études incluaient d'autres diagnostics (bactériémie, pneumonie et infection urinaire).  AUCUNE étude incluse n'était à l'aveugle.	Dans les études retenues :  Durée : 4 à 28 jours  Suivi : 7-21 jours après la fin du traitement.	<u>Critère primaire</u> <u>Résolution des signes et symptômes de l'infection</u> dans la population cliniquement évaluable (CE) <b>CE</b> Avant les analyses de sensibilité : OR = 1,41; (IC 95 % : 1,03-1,95); I <sup>2</sup> = 0 % Après analyses de sensibilité : ne favorise plus LZD OR = 1,29; (IC 95 % : 0,81-2,05); I <sup>2</sup> = 0 %  <u>Résolution microbiologique</u> dans la population avec intention de traiter modifiée (mITT) ou pour les pts évaluables pour le SARM (SARM-ME). <b>mITT :</b> Avant les analyses de sensibilité : OR = 1,91; (IC 95 % : 1,9-4,41); I <sup>2</sup> = 73,7 % Après les analyses de sensibilité OR = 1,73; (IC 95 % : 0,87-3,41); I <sup>2</sup> = 86,5 %  <b>SARM-ME :</b> Avant les analyses de sensibilité : N = 562 OR = 2,90; (IC 95 % : 1,90-4,41); I <sup>2</sup> = 24,5 % Après les analyses de sensibilité : N = 277 OR = 2,24; (IC 95 % : 1,26-3,99); I <sup>2</sup> = 20,2 % ***Résultats controversés après l'analyse individuelle de 2 études...***  <b>Critères secondaires :</b> (à la suite des analyses de sensibilité) <b>Mortalité</b> (Ø analyse de sensibilité) OR = 1,17; (IC 95 % 0,85-1,62); I <sup>2</sup> = 0 % <b>Anémie</b> OR = 2,33; (IC 95 % : 1,24-4,37) ; p = 0,008; Chi <sup>2</sup> = 5,21; I <sup>2</sup> = 42,4 % <b>Thrombocytopénie</b> OR = 20,90; (IC 95 % : 5,04-86,58); p < 0,0001; Chi <sup>2</sup> = 0,60; I <sup>2</sup> = 0 % <b>Nausée</b> OR = 2,62; (IC 95 % : 1,62-4,24) ; p < 0,0001; Chi <sup>2</sup> = 0,94; I <sup>2</sup> = 0 % <b>Diarrhée</b> OR 3,37; (IC 95 % : 2,08-5,47) ; p < 0,0001; Chi <sup>2</sup> = 0,79; I <sup>2</sup> = 0 % <b>Insuffisance rénale</b> (Ø analyse de sensibilité) OR = 0,22; IC 95 % : (0,08-0,63) ; p = 0,02; Chi <sup>2</sup> = 0,12; I <sup>2</sup> = 0 % (Ø analyse de sensibilité)	<b>Banques de données</b> (3) : Medline, Cochrane Register of Controlled Trials, International Pharmaceutical Abstract <b>Études publiées</b> : Oui <b>Études non-publiées</b> : Oui <b>Détection des biais de publications</b> : <i>funnel plot</i> , Egger biais test p < 0,05. Biais de publication possible dans l'évaluation des patients étudiés pour la résolution microbiologique MRSA et pour la mortalité. <b>2 évaluateurs indépendants</b> : oui; Test d'hétérogénéité : I <sup>2</sup> ; <b>Validité des études</b> : Évaluée mais pas selon un standard particulier.  Commentaires : Qualité des études incluses discutables (pas à l'aveugle, 2 études ont rapporté des pertes au suivi).  Les analyses de sensibilité ont eu un impact important, modifiant des résultats.  Hétérogénéité importante pour plusieurs critères mesurés.  2 études/5 qui pourraient avoir biaisé les résultats en favorisant éradication microbiologique du SARM par LZD.  <b>Conclusion : efficacité et innocuité comparables de LZD vs VANCO</b> VAN : proportion ↑ IR Après analyses de sensibilité : LZD : anémie ↑ (I <sup>2</sup> = 53,8), thrombocytopénie ↑ (I <sup>2</sup> = 77,3).

Auteurs-Année	N	Protocole de recherche	Population	Posologie et durée	Résultats	Effets indésirables Commentaires
Dodds TJ, Hawket CI.  <i>Linezolid vs Vanco for MRSA skin and soft tissue infections (syst review and meta-analysis)</i>  ANZ J Surg 2009; 79: 629-35	4 études incluses.  3 ont inclus les critères cliniques et 3 ont inclus les critères microbiologiques.  Résolution clinique : N = 74  . LZD : N = 93 . VAN : N = 81  Résolu-tion microbiologique : N = 439  . LZD : N = 216 . VAN : N = 223	Études répat. aléat., contrôlées, Ouvertes.  Objectif : Comparer l'efficacité du LZD et de la VAN pour le traitement des infections de la peau et des annexes cutanées à SARM chez des patients hospitalisés.  La résolution inclut le diagnostic d'amélioration.	Pts hospitalisés présentant une infection de la peau et des annexes cutanées à SARM, acquise à l'hôpital.  2/4 études avec des pts de < 18 ans y compris des diagnostics autres qu'infection de la peau et annexes cutanées.  Analyses de sous-groupes pour infection de la peau ont été requises.  2 études ont inclus des pts avec SARM « présumés ».	LZD 600 mg IV ou PO <i>bid</i>  VAN 1 g IV <i>bid</i>  Couverture Gram – permis  Si résultats de culture indiquaient un MSSA, le pt recevait une antibiothérapie appropriée.  Durée de traitement variable de 4 à 28 jours selon les études.  Durée du suivi très variable selon les études : entre 7 et 35 jours.	<u>Critère d'évaluation primaire</u> Résolution clinique : N = 174 RR = 0,34; (IC 95 %: 0,04-2,89); $p = 0,32$ ; $I^2 = 81,7 \%$ ; $Chi^2 = 10,93$  Résultats influencés par la faible taille de l'échantillon, âges variables selon les études et population différente à la base.  <u>Critère microbiologique</u> : N = 439 RR = 0,55; (IC 95 % 0,30-1,01); $p = 0,05$ ; $I^2 = 13,1 \%$ ; $Chi^2 = 2,3$ Analyses de sensibilité effectuée sans affecter les résultats.  <b>L'innocuité n'a pas été évaluée</b>  <b>Conclusion :</b>  Pas de différence entre les deux traitements pour le traitement des infections de la peau et des annexes cutanées à SARM (acquises en milieu hospitalier) chez les patients hospitalisés.	<b>Banques de données</b> (3) : Medline, Cochrane Register of Controlled Trials, EMBASE <b>Études publiées</b> : Répartition aléatoire, contrôlées <b>Études non publiées</b> : Non. <b>2 évaluateurs indépendants</b> : Oui. <b>Test d'hétérogénéité</b> : Chi carré, $I^2$ . Analyse en fonction de l'âge et critères inclus, QUORUM. <b>Détection des biais de publications</b> : <i>funnel plot</i> impossible en raison du nombre insuffisant d'études. <b>Validité des études</b> : Pas d'échelles utilisées. Basée sur la présence d'une distribution à l'aveugle ou non, d'une évaluation à l'aveugle, d'une analyse ITT et d'un suivi complété. Faiblesses dans la distribution (certains protocoles non à double-insu ce qui peut résulter en la surestimation de l'effet du traitement), méthode de répat. aléat. et participation active de la compagnie pharmaceutique dans les analyses. Analyse ITT inconsistante, une étude rapportant un suivi de 100 % des patients et une autre de 77 à 79 %.  <b>Commentaires</b> : Résultats présentés de façon assez sommaire et peu détaillée.  Les durées de traitement variables ainsi que celles pour les suivis peuvent avoir introduit un biais.  Hétérogénéité importante des études retenues.

Auteurs-Année	N	Protocole de recherche	Population	Posologie et durée	Résultats	Effets indésirables Commentaires
<p>Shorr AF, Kunkel MJ, Kollef M.</p> <p><i>Linezolid vs vancomycin for staphylococcus bacteraemia: pooled analysis of randomized studies.</i></p> <p>J Antimicrob Chemother 2005; 56: 923-9</p>	<p>5 études incluses</p> <p>N = 144 pour bactériémies à <i>S. aureus</i></p> <p>. LZD : N = 74</p> <p>. VAN : N = 70</p> <p>SARM : N = 64*</p> <p>. LZD : N = 36</p> <p>. VAN : N = 28</p> <p>*: contradiction entre le tableau et le texte. Dans le texte N = 73 au total.</p>	<p>Objectif : Comparer la résolution clinique et l'innocuité du traitement avec LZD ou VAN de bactériémies secondaires à <i>S. aureus</i>.</p> <p>Analyse combinée, rétrospective, d'études à répartition aléatoire.</p> <p>Bases de données du commanditaire. Les publications de Pub Med + littérature grise ont aussi été incluses.</p> <p>Études incluses : prospectives, répartition aléatoire, multicentriques</p>	<p>Adultes présentant des hémocultures positives pour le <i>S. aureus</i>.</p> <p>&gt; 70 % des bactériémies étaient secondaires.</p>	<p>LZD 600 mg q 12 h (IV x 7 jours minimum) OU VAN 1 g IV q 12 h (ajustements de doses permis).</p> <p><b>DURÉE :</b> 7 ad 28 j selon infection. Non établie en fonction de la bactériémie.</p> <p>LZD IV x 7 jours min. puis PO possible.</p> <p>Si pneumo nosocomiale Aztreonam (AZT) 1-2 g IV q 8 h possible si Gram – identifiés. AZT ou gentamicine dans certaines études.</p> <p>Pour infection de la peau et des annexes cutanées, VAN pouvait être changée contre pénicilline si SARM.</p>	<p><u>Critère d'évaluation primaire</u> Résolution clinique à la fin du traitement antibiotique pour l'infection primaire : N = 99 OR = 1,12; (IC 95 % : 0,51-2,47);</p> <p><b>Résolution clinique pour bactériémies à SARM : N = 53</b> (Résolution clinique de l'infection de départ et non de la bactériémie) 11 % des patients avaient la bactériémie comme infection primaire : LZD : 56 % (14/25); VAN : 46 % (13/28); OR = 1,47; (IC 95 % : 0,5-4,34)</p> <p><u>Critères secondaires</u> Résolution microbiologique pour la bactériémie : N = 115 LZD : 69 % (41/59); VAN: 73 % (41/56) OR = 0,83; (IC 95 %: 0,37-1,87)</p> <p>Pas de résultats spécifiques pour SARM. Pas d'hémoculture de suivi pour 40 % des patients, donc basé sur la résolution clinique au niveau du site d'infection primaire dans ces cas (éradication présumée).</p> <p><b>SURVIE vs SARM</b> (patients avec bactériémie): N = 73 LZD : 67 % (24/36); VAN 65 % (24/37) OR = 1,08; (IC 95 %: 0,41-2,85)</p> <p><b>INNOCUITÉ :</b> Incidence similaire dans les 2 groupes que ce soit pour tout effet indésirable, effets indésirables sérieux ou arrêts de traitement (P &gt; 0,1 pour toutes les catégories). Durée moyenne de traitement avec LZD = 12,1 +/- 6,5 jours donc court pour détecter une thrombocytopenie. Thrombocytopenie de novo : 13,9 %</p> <p><b>Conclusion :</b> LZD n'est pas inférieur à VAN (selon les auteurs mais pas de mention de non-infériorité ou de seuil). Le traitement au LZD n'était pas un facteur prédictif de la survie. <b>Pas de conclusion possible pour le SARM.</b></p>	<p><b>Banques de données (2) :</b> Banque de données du commanditaire (Pfizer), Pubmed.</p> <p><b>Études publiées :</b> Répartition aléatoire, contrôlées, prospectives, multicentriques.</p> <p><b>Études non publiées :</b> Résumés de congrès des 5 dernières années (IDAS, ICCAC, ECMID)</p> <p><b>2 évaluateurs indépendants :</b> oui.</p> <p><b>Test d'hétérogénéité :</b> Statistique Q, Galbraight plots.</p> <p><b>Validité des études :</b> score Jadad moyen = 7 (6-8).</p> <p><b>Détection des biais de publication :</b> Utilisation de la banque de données du commanditaire.</p> <p><b>Commentaires :</b> Peu de pts avec SARM dans chacun des groupes, donc peu de puissance statistique. Groupes comparables mais population très hétérogène. Implication du fabricant de LZD (commanditaire dans le processus).</p> <p>Résolution clinique de l'infection initiale et non de la bactériémie est la mesure de résolution clinique. Résolution microbiologique n'est pas absolument basée sur une éradication du germe dans l'hémoculture, donc moins rigoureux.</p>

*Revue des antibiotiques utilisés pour le traitement d'une infection à staphylococcus aureus résistant à la méthicilline chez le patient adulte hospitalisé*

Auteurs-Année	N	Protocole de recherche	Population	Posologie et durée	Résultats	Effets indésirables Commentaires
Lipsky BA, Kamal MF, Weigelt JA et coll.  <i>The role of diabete mellitus in the treatment of cSSSI caused by MRSA: results from 3 RCT.</i>  Intern J Infect Dis 2011; 15: e-140-6.	<b>Pop ITT :</b> <u>Diabétique :</u> N = 868 LZD : 451 VAN : 417 <u>Non diab. :</u> N = 1688 LZD : 841 VAN : 847  <b>Pop mITT SARM :</b> <u>Diabétiques</u> N = 349 LZD : 171 VAN : 178 <u>Non diab. :</u> N = 707 LZD : 356 VAN : 351	Objectif : Comparer l'efficacité et l'innocuité du LZD et VAN chez les pts diabétiques et non diabétiques avec une IPACc causée par un SARM.  Objectif secondaire : Comparer les taux de succès clinique et microbiologique chez les pts hospitalisés et leur durée de séjour.  Analyse combinée, rétrospective, de 3 études prospectives, répart. aléat., ouvertes, multicentriques Assignation 1:1. Évaluation des résultats des études initiales à l'aveugle.	Adulte présentant une infection compliquée de la peau et des annexes cutanées causée par un SARM.  Dx de diabète selon les médicaments ou histoire médicale.  Pts diabétiques ont plus de comorbidités que les non-diabétiques. Groupes LZD-VAN de diabétiques comparables.  Flore mixte plus fréquente chez pts diabétiques; SARM seul + fréquent chez les non-diabétiques	LZD : 600 mg PO ou IV q 12 h  OU  VAN : 15 mg/kg q 12 h (1 étude) OU 1 g IV q 12 h (2 études) Ajustements selon dosages.  Pour un total de 7 à 28 jours (durée selon jugement de l'investigateur).  Au besoin : Couverture de Gram – avec aztreonam ou genta; Couverture des anaérobies avec métronidazole.  Durée hospitalisation max. établie à 35 jours.	<b>Taux de succès clinique global :</b> Diabétiques : 72,3 % Non-diabétiques : 85,8 % (OR ajusté 0,4; IC 95 % : 0,3-0,6)  <u>Pts diabétiques, pop. ITT ou mITT :</u> taux de succès cliniques ou microbiologiques comparables pour LZD ou vanco.  <u>Pour la pop. mITT (SARM) non diabétique :</u> LZD significativement supérieur à VAN. Taux de succès clinique : LZD : 74 % VAN : 62 % (IC 95 % : 4,7 %-18,1 %) Taux de succès microbiologique : LZD : 71 % VAN : 57 % (IC 95 % : 6,5 %-20,7 %)  <b>Innocuité :</b> Thrombocytopénie ou anémie peu fréquentes mais rapportées + souvent avec LZD par rapport à vanco dans tous les groupes.  % d'effets indésirables autres pour la pop. ITT semblable dans les 2 groupes de pts diabétiques (diabétiques %↑ vs pts non diabétiques). Arrêt de tx dû à effet indésirable comparable pour LZD ou VAN.  <b>Durée de séjour :</b> . + courte pour les pts non diabétiques . Pts diabétiques : durée + courte avec LZD LZD : 9,6 VAN : 11,8; p = 0,02 . Pts non diab. : durée + courte avec LZD LZD : 7,6 VAN : 9,6 p = 0,03	Résultats mITT : ont été exclus des résultats les pts pour lesquels les résultats étaient manquants, inconnus ou indéterminés.  Durée de séjour établie selon mITT; pts avec données manquantes, inconnues ou indéterminées ont été exclus de l'analyse.  Plusieurs auteurs (4/8) sont des employés de Pfizer.  Durée de séjour + courte avec LZD en partie expliquée par passage + rapide à la voie orale.  <b>BIAIS :</b> Hétérogénéité entre les études, difficile à mesurer. Fréquence de diagnostics différente selon les études. Nombre de pts très différents entre les études donc impact inégal. Pas d'info. sur le contrôle du diabète. Études retenues = études ouvertes.

*Revue des antibiotiques utilisés pour le traitement d'une infection à staphylococcus aureus résistant à la méthicilline chez le patient adulte hospitalisé*

Auteurs-Année	N	Protocole de recherche	Population	Posologie et durée	Résultats	Effets indésirables Commentaires
Wunderink RG, Niederman MS, Kollef MH et coll.  <i>Linezolid in MRSA nosocomial pneumonia: a randomized, controlled study.</i>  CID 2012 (ZEPHYR)	N = 1225  ITT N = 1184 V : 587 L : 597  mITT N = 448 V : 224 L : 224  PP de base : N = 348 V : 176 L : 172  PP : (fin de l'étude) N = 339 V = 174 L = 165	Non-infériorité (+ supériorité), contrôlé, multi-centrique, répartition aléatoire, double insu.  Couverture pour les Gram – avec agent sans activité anti-SARM (cessé si aucun Gram – identifié).  Infection mixte : couverture antibio. Pt retiré de l'étude si Gram – semble l'agent pathogène prédominant ou si Gram – résistant à la thérapie empirique.	Adultes ≥ 18 ans Hospitalisés. Diagnostic de pneumonie nosocomiale à SARM (prouvé par culture) Pts avec espérance de vie ≥ 72 h.  <u>Ont été exclus :</u> . Pts ayant reçu LZD, vanco ou téicoplanin > 48 h pendant ou avant les 72 h correspondant à la période de préétude. . Pts ayant expérimenté un échec clinique avec l'un de ces médicaments. . Pts ayant été traités avec un antibio. anti-SARM > 48 h pendant ou avant les 72 h correspondant à la période de préétude, à moins qu'un échec à cet antibio ne soit mentionné.  <u>PAV :</u> VAN : 117 (66,5 %) LZD : 104 (60,5 %) <u>Pneumo nosocomiale :</u> VAN : 146 (83 %) LZD : 146 (84,9 %) <u>Pneumo associée aux soins de santé :</u> VAN : 30 (17,1 %) LZD : 26 (15,1 %)	Linézolide : 600 mg IV q 12 h  Vanco : 15 mg/kg q 12 h et ajustements selon fct rénale par un pharmacien non à double insu; creux visés entre 15-20 µg/ml.  Durée : . 7-14 jours . 21 jours si bactériémie.  Médiane : 10 jours (varie entre 2 et 22 jours).	<u>Critère d'évaluation primaire :</u> Guérison clinique à la fin de l'étude (c.-à-d. 7-30 j après la fin du tx) pour la population PP. <u>Critères secondaires :</u> réponse microbiologique (à la fin du tx + fin de l'étude), guérison clinique à la fin du tx pour PP et mITT, guérison clinique à la fin de l'étude pour mITT, survie et effets indésirables. <b>Guérison clinique PP, à la fin de l'étude :</b> LZD : 95/165 (57,6 %) VAN : 81/174 (46,6 %) (IC 95 % : 0,5 %-21,6 %; p = 0,042) <u>PP, fin du traitement :</u> LZD : 150/180 (83,3 %) VAN : 130/186 (69,9 %) (IC 95 % : 4,9-22,0; pas de p mentionné) <b>Guérison microbiologique PP, à la fin de l'étude :</b> LZD : 97/167 (58,1 %) VAN : 82/174 (47,1 %) (IC 95 % : 0,4-21,5; pas de p mentionné) <u>PP, fin du traitement :</u> LNZ : 149/182 (81,9 %) VAN : 114/188 (60,6 %) IC 95 % : 12,3-30,2 <b>Analyses de sous-groupes :</b> Non-infériorité du LZD démontrée pour tous les types de pneumonie <u>Infection SARM seul :</u> IC 95 % : -3,2-23,6 VAN : 53/109 (48,6 %) LZD : 60/102 (58,8 %) <u>Infection mixte :</u> IC 95 % : -4,7-29,7 VAN : 28/65 (43,1 %) LZD : 35/63 (55,6 %) <u>Bactériémies :</u> -25,7-51,5 VAN : 6/19 (31,6 %) LZD : 4/9 (44,4 %) <u>Ventilation mécanique :</u> -1,4-23,9 VAN : 57/129 (44,2 %) LZD : 61/110 (55,5 %) <b>Effets indésirables : pop ITT</b> Incidence et type similaires dans les 2 groupes pour effets sérieux. Anémie, neutropénie, thrombocytopenie : incidence similaire Anémie : LZD : 5,2 % (N = 30) VAN : 7,2 % (N = 42) Ins. rénale : LZD : 3,7 % (N = 22) VAN : 7,3 % (N = 43) <b>Pop mITT</b> Ins rénale : LZD : 8,4 % VAN : 18,2 %	Évaluation clinique des pts tous les 3 jours.  CMI du SARM évaluée.  Évaluation clinique du pt faite par l'investigateur <i>with occasional override by the sponsor!</i> (Révisions faites avant dévoilement du tx).  Néphrotoxicité définie comme ↑ Créat sérique de 0,5 mg/dl pour pt avec fct rénale initiale normale OU ↑ 50 % créat. sér. si pt avec fct rénale altérée au début.  Borne de non-infériorité établie à > -10 %.  Répartition au départ : Numériquement + de pts dans le groupe vanco par rapport à certaines comorbidités : diabète, ins. rén., ventilation mécanique, bactériémies.  Guérison clinique : supériorité LZD démontrée à 0,5; 9 pts perdus dans la PP par rapport à la pop. de base. Impact?  Durée de tx courte vs effets indésir. hématologiques possibles. Pas d'impact des creux de vanco sur efficacité. Toxicité rénale ↑ si creux 20 µg/ml.

## 2.4 TÉLAVANCINE

### Études retenues

Auteurs-Année	N	Protocoles de recherche	Population	Posologie et durée	Résultats	Effets indésirables Commentaires
Stryjewski et al 2008 [61]  <b>ATLAS I-II</b>	ITT 1867  Patients avec pathogène isolé (mITT) 1383  Patients cliniquement évaluable (CE) : 1489  Microbiologiquement évaluable (ME) 1063	Répart. aléat., contrôlée, double aveugle, parallèle, multicentre, stratifiée par région et pour la présence de diabète.  Non-infériorité testée sur la population cliniquement évaluable de chacune des études.  Supériorité testée pour les patients avec SARM au début de l'étude sur les deux études poolées.	≥ 18 ans Infection compliquée de la peau et des annexes cutanées (IPACc) (cellulite, abcès nécessitant un drainage chirurgical, ulcère ou plaie infectée, brûlure infectée) et nécessitant un traitement parentéral d'au moins 7 jours.  <u>Exclusions</u> : infection pied diabétique, gangrène, brûlés graves, ostéomyélite, fasciite nécrosante, neutropénie, VIH, traitement ATB IV dans les 7 j précédant la répartition aléatoire, insuffisance cardiaque décompensée, QTc de base > 500 msec.	Télavancine 10 mg/kg IV q 24 h (en IR : ajustement de la dose selon les recommandations)  Ou  Vancomycine 1 g IV q 12 h puis ajustement selon protocole local.  X 7-14 jours.  Pour les infections polymicrobiennes : aztréonam et/ou métronidazole permis.	<b>Critère d'évaluation primaire</b> Non-infériorité du taux de guérison clinique ( <i>test of cure</i> ) 7-14 jours après la dernière dose administrée. à la population CE.  Les 2 études ont rempli les critères de non-infériorité pour la population CE Télav 88,3 % Vanco 87,1 % IC 95 % -2,1 % à 4,6 %  <b>Population ME</b> Télav 89,8 % Vanco 87,3 % IC 95 % -1,4% à 6,2 %  <b>Patients avec SARM (population CE) (N = 579) ; guérison clinique :</b> Télav 90,6 % Vanco 84,4 % IC 95 % -1,1 à 9,3  <b>Réponse microbiologique parmi les patients avec infection à SARM au départ :</b> Taux d'éradication 89,9 % télavancine vs 85,4 % vancomycine IC 95 % pour la différence [-0,9 – 9,8].	Environ 25 % de la pop. diabétique, 37-38 % obèse. Abscess chez 42-43 % et cellulite chez 36-38 % de la pop. <i>S.aureus</i> 1143 patients MRSA 717 patients Tous sensibles à la Vanco et à la télav. <b>Méthodologie :</b> Groupes bien équilibrés; Perte au suivi acceptable; Pas de description de la méthode pour conserver l'aveugle. Aveugle potentiellement affecté par la dysgueusie ou urine anormale dans le groupe télav. 4 auteurs employés de la cie pharm. <b>Effets indésirables :</b> Télav : Altération du goût, nausées, vomissements, urine anormale, augmentation de la créatinine sérique plus fréquente que vanco (mais retour à la normale). Effet indésirable menant à l'arrêt du traitement : 8 % télav vs 6 % vanco.

*Revue des antibiotiques utilisés pour le traitement d'une infection à staphylococcus aureus résistant à la méthicilline chez le patient adulte hospitalisé*

Auteurs-Année	N	Protocole de recherche	Population	Posologie et durée	Résultats	Effets indésirables Commentaires
Rubinstein et al 2011 ATTAIN [7]	ITT 1503  Patients cliniquement évaluables (CE) : 654  Microbiologiquement évaluables (ME) 480	Répart. aléat. contrôlée, double aveugle, parallèle, multicentre, stratifiée par le pays, la présence de diabète et le statut ventilatoire.  Non-infériorité testée sur la population cliniquement évaluable de chacune des études.  Supériorité testée sur les deux études regroupées, au début de l'étude, pour les patients avec SARM.	≥ 18 ans Pneumonie ayant débuté ≥ 48 h dans un établissement de soins aigus ou chroniques ou ayant débuté moins de 7 jours après le congé d'un tel établissement.  Exclusions : -administration > 24 h d'antibiotique systémique potentiellement efficace contre pneumonie à germes Gram + (sauf si échec après 3 jours de tx ou pathogène résistant).  -Infections à germes Gram – uniquement QTc > 500 msec.  -Insuffisance cardiaque décompensée.  -Neutrophiles < 500/mm <sup>3</sup> .  Maladie pulmonaire empêchant l'évaluation de la réponse clinique.	Télavancine 10 mg/kg IV q 24 h (en IR : ajustement de la dose Si ClCr < 50 mL/min)  Ou  Vancomycine 1 g IV q 12 h puis ajustement selon protocole local.  X 7-21 jours  Pour les infections polymicrobiennes : aztréonam ou pipéracilline-tazobactam permis.  Pour patients avec <i>S. aureus</i> sensible à la méthicilline (SASM), le changement de la vancomycine pour une pénicilline antistaphylocoque était permis.	Critère d'évaluation primaire Non-infériorité du taux de réponse clinique 7-14 jours après la dernière dose pour la population ITT et CE.  Les 2 études ont rempli les critères de non-infériorité pour la population ITT et CE Résultats agglomérés : Population ITT : Télav 58,9 % Vanco 59,5 % IC 95 % -5,6 % à 4,3 %.  Population CE : Télav 82,4 % Vanco 80,7 % IC9 % -4,3 % à 7,7 %.  Objectifs secondaires :  Parmi la population ME : Supériorité de la télavancine non démontrée pour la population globale de SARM (avec ou sans pathogène concomittant) Taux de guérison : Télav 74,8 % Vanco 74,7 % IC 95 % pour différence : -9,5 à 10,4.  Supériorité de la télavancine non démontrée pour les patients colonisés par SARM seul: Taux de guérison : Télav 81,8 % Vanco 74,1 % IC 95 % : -3,5 à 19,3. Supériorité pour les infections avec <i>S. aureus</i> comme souche unique Taux de guérison : Télav 84,2 % Vanco 74,3 % Δ 9,9 % IC95 % 0,7-19,1.  Supériorité pour les <i>S. aureus</i> avec CMI pour la vanco plus élevées : Taux de guérison parmi les isolats ayant CMI ≥ 1 µg/mL Télav 87,1 % (74/85) Vanco 74,3 % (78/105) Δ 12,5 % IC 95 % 0,5 % à 23 %  Taux de guérison non supérieur pour les <i>S. aureus</i> avec CMI pour la vanco ≤ 0,5 µg/mL : 89,2 % télavancine vs 78,6 % vanco Δ = 10,1 % IC 95 % [-9,0 – 28,8]	2 Études regroupées pour analyse  Environ 26 % de la pop. diabétique et environ 53 % âgés > 65 ans; Environ 33 % de la pop avec ClCr < 50 mL/min; 58 % des pts admis soins intensifs; 12 % pts gr. Vanco vs 7 % pts gr. télav ayant nécessité soutien inotrope (p = 0,003); Environ 28 % pneumonie sous ventilateur.  <i>S.aureus</i> : 428 patients SARM 290 patients  Méthodologie : Groupes bien équilibrés; Pas de description de la méthode pour conserver l'aveugle; Aveugle potentiellement affecté par la dysgueusie ou urine anormale dans le groupe télav. (% non mentionné); 5 auteurs employés, anciens employés ou consultants de la cie pharm. Effets indésirables : Télav : Insuffisance rénale (10 % vs 8 % valeur de p non mentionnée); Augmentation de la créatinine sérique plus fréquente que vanco (16 % vs 10 %) Effet indésirable menant à l'arrêt du traitement : 8 % télav vs 5 % vanco.  **Pour les patients ayant eu > une mesure des Cp de vancomycine, seulement 66 % avaient un creux moyen ≥ 10 µg/mL; Décès attribuable à pneumonie nosocomiale après 3 jours numériquement plus importants dans le groupe télavancine vs vancomycine. Valeur de p non spécifiée; Population CE : Télav 5,4 % Vanco 3,5 % Décès après la fin du traitement attribuable à pneumonie nosocomiale numériquement plus importants dans le groupe télav vs vanco. Valeur de p non spécifiée; Population CE : Télav 0,3 % Vanco 0 %



*Revue des antibiotiques utilisés pour le traitement d'une infection à staphylococcus aureus résistant à la méthicilline chez le patient adulte hospitalisé*

Auteurs-Année	N	Protocole de recherche	Population	Posologie et durée	Résultats	Effets indésirables Commentaires
Stryjewski et al. 2006[59]  FAST 1	167 patients  Patients cliniquement évaluables (CE) : 132  Microbiologiquement évaluables (ME) 112	Répart. aléat. contrôlée, double aveugle, parallèle, multicentre, stratifiée par région et selon la thérapie standard choisie.  Étude visant à évaluer la sécurité et à explorer l'efficacité de la télavancine. Taille de l'échantillon basée sur jugement clinique permettant d'avoir de bonnes données descriptives.	≥ 18 ans Infection compliquée de la peau et des annexes cutanées (IPACc) causée par un organisme Gram + confirmé ou suspecté.  <u>Exclusions :</u> infection d'ulcère diabétique chronique, gangrène, brûlés graves, ostéomyélite, fasciite nécrosante, médiastinite, neutropénie, VIH, traitement ATB IV de plus de 24 h dans les 7 jours précédant la répartition aléatoire, ClCr < 50 mL/min, insuffisance hépatique modérée à grave, QTc de base > 470 msec.	Télavancine 7,5 mg/kg IV q 24 h  Ou  Thérapie standard :  - Vancomycine 1 g IV q 12 h puis ajustement selon pratiques locales ou  - Nafcilline ou oxacilline 2 g IV q 6 h ou  - cloxacilline 0,5-1 g IV q 6 h  X 4-14 jours  Thérapie standard choisie par l'investigateur avant la répartition aléatoire.  Passage à thérapie <i>per os</i> interdit.  Ajustement de la thérapie standard permis après obtention des résultats de culture et de sensibilité.  Pour les infections polymicrobiennes : aztréonam et/ou métronidazole permis.	Dans toute la population traitée, taux de guérison clinique similaire : Télavancine 79 % Traitement standard 80 % $p = 0,53$  <b>Patients avec SARM (N = 48)</b> Guérison clinique : Télav 82 % Traitement standard 69 % IC 95 % -0,21 à 0,21.  Éradication microbiologique : Télav 84 % Traitement standard 74 % $p = 0,53$ .	Durée de traitement médiane de 7 jours.  Moins d'effets secondaires graves (4 % télavancine vs 7 % thérapie standard, valeur de $p$ non mentionnée).  Taux d'abandon pour effets secondaires similaires (6 % télavancine vs 5 % thérapie standard, valeur de $p$ non mentionnée).  Augmentation de la créatinine par rapport au niveau de base : télavancine 8 % vs thérapie standard 2 %, valeur de $p$ non mentionnée; ces augmentations ont été décrites comme réversibles et n'ont pas entraîné d'arrêt du traitement.

*Revue des antibiotiques utilisés pour le traitement d'une infection à staphylococcus aureus résistant à la méthicilline chez le patient adulte hospitalisé*

Auteurs-Année	N	Protocole de recherche	Population	Posologie et durée	Résultats	Effets indésirables Commentaires
Stryjewski et al. 2006[60]  FAST 2	195 patients  Patients cliniquement évaluables (CE) : 154  Microbiologiquement évaluables (ME) 121	Répart. aléat. contrôlée, double aveugle, parallèle, multicentre, stratifiée par région et selon la thérapie standard choisie.  Étude visant à évaluer la sécurité et à explorer l'efficacité de la télavancine. Taille de l'échantillon basée sur jugement clinique permettant d'avoir de bonnes données descriptives.	≥ 18 ans Infection compliquée de la peau et des annexes cutanées (IPACc) causée par un organisme Gram + confirmé ou suspecté.  <u>Exclusions</u> : infection d'ulcère diabétique chronique, gangrène, brûlés graves, ostéomyélite, fasciite nécrosante, médiastinite, neutropénie, VIH, traitement ATB IV de plus de 24 h dans les 7 jours précédant la répartition aléatoire, ClCr < 50 mL/min, insuffisance hépatique modérée à grave, QTc de base > 500 msec.  Pour les infections polymicrobiennes : aztréonam et/ou métronidazole permis.	Télavancine 10 mg/kg IV q 24 h (ajustée si ClCr < 50 mL/min)  Ou  Thérapie standard :  - Vancomycine 1 g IV q 12 h puis ajustement selon pratiques locales ou  - Nafcilline ou oxacilline 2 g IV q 6 h ou  - cloxacilline 0,5-1 g IV q 6 h  X 4-14 jours  Thérapie standard choisie par l'investigateur avant la répartition aléatoire.  Passage à thérapie <i>per os</i> interdit.  Ajustement de la thérapie standard permis après obtention des résultats de culture et de sensibilité.	Patients CE : Taux de guérison clinique similaire : Télavancine 96 % Traitement standard 94 % <i>p</i> = 0,53  Parmi toute la population traitée, taux de guérison clinique similaire : Télavancine 82 % Traitement standard 85 % <i>p</i> = 0,37  <b>Patients avec SARM</b> (N = 53) Guérison clinique : Télav 96 % Traitement standard 90 % IC 95 % : -0,11 à 0,29.  Éradication microbiologique : Télav 92 % Traitement standard 68 % <i>p</i> = 0,04.	Effets secondaires graves : 6 % télavancine vs 4 % thérapie standard, valeur de <i>p</i> non mentionnée).  Taux d'abandon pour effets secondaires: 6 % télavancine vs 3 % thérapie standard, valeur de <i>p</i> non mentionnée.  Nausées : Télavancine 16 % vs thérapie standard 6 %, <i>p</i> = 0,04.  Altération du goût : Télavancine 14 % vs thérapie standard 0 % <i>p</i> < 0,01.  Insomnie : Télavancine 13 % vs thérapie standard 3 % <i>p</i> = 0,02.  Hypokaliémie : Télavancine 7 % vs thérapie standard 0 % <i>p</i> = 0,01.  Augmentation de la créatinine par rapport au niveau de base : télavancine 5 % vs thérapie standard 0 %, <i>p</i> = 0,06; ces augmentations ont été décrites comme réversibles.

## 2.5 TIGÉCYCLINE

### Études retenues

Auteurs-Année	N	Protocole de recherche	Population	Posologie et durée	Résultats	Effets indésirables (EI) Commentaires
Ellis-Grosse EJ, Babinchak T, Dartois N et coll.	<p>Population ITT : N = 1129</p> <p>Population c-mITT : N = 1057 Tigécycline : 538 pts Vanco+aztréonam : 519 pts</p> <p>Population CE N = 833 Tigécycline N = 422 Vanco+Aztréonam : 411 pts</p> <p>Population ME N = 540 Tigécycline : 279 pts Vanco+ Aztréonam : 261 pts</p> <p>Environ 20 % de patients diabétiques dans les groupes.</p>	<p>Analyse de résultats regroupés des 2 études indépendantes de phase 3 : Breedt J et Sacchidanand S.</p> <p>Borne de non-infériorité : limite inférieure de l'IC 95 % : <math>\geq -15</math></p>	<p>Pts <math>\geq 18</math> ans Avec infection de la peau et des annexes cutanées, y compris cellulite extensive nécessitant intervention chirurgicale ou associée à maladie sous-jacente (ex. diabète, neuropathie périphérique, insuffisance veineuse).</p> <p>Exclusions : fasciite nécrosante, gangrène, ostéomyélite, maladie hépatique, plasmaphérèse, hémoperfusion, neutropénie, histoire d'hypersensibilité aux ATB.</p>	<p>Tigécycline + placebo 100 mg IV dose 1 et 50 mg IV q 12 h en 1 heure <i>ad</i> 14 jours</p> <p>ou</p> <p>Vancomycine 1 g + Aztréonam 2 g IV q 12 h <i>ad</i> 14 jours.</p> <p>Ajustement de vanco selon fonction rénale et/ou à la discrétion des médecins pour les taux sériques (voir étude).</p>	<p><b>Critère d'évaluation primaire</b> : Taux de guérison clinique (au <i>test of cure</i>) 12 à 92 jours après dernière dose dans populations c-mITT et CE.</p> <p><b>CE</b> Tigécycline : 86,5 % Vanco + Aztréonam : 88,6 % Différence : -2,1 (IC 95 % : -6,8 à 2,7)</p> <p><b>c-mITT</b> Tigécycline : 79,7 % Vanco + Aztréonam : 81,9 % Différence : -2,1 (IC 95 % : -7,1 à 2,8)</p> <p><b>Critères secondaires</b> Taux guérison clinique</p> <p><b>ME</b> Tigécycline : 86,4 % Vanco + Aztréonam : 88,5 % Différence -2,1 (-8,1 à 3,8)</p> <p><b>Monomicrobien</b> Tigécycline : 86,3 % Vanco + Aztréonam : 88,7 % Différence -2,3 (-10,2 à 5,7)</p> <p><b>Polymicrobien</b> Tigécycline : 86,4 % Vanco + Aztréonam : 88,3 % Différence -1,8 (-11,2 à 7,6) Différence ajustée -2,1 (-7,7 à 3,5)</p> <p><b>SARM(ME)</b> Tigécycline : 78,1 % (IC 95 % : 60-90,7) <b>N = 32</b> Vanco + Aztréonam : 75,8 % (IC 95 % : 57,7-88,9) <b>N = 33</b> Pas de d'analyses statistiques sur l'IC faites par l'auteur.</p>	<p>Les plus fréquents : <b>Tigécycline</b> Nausée : 34,5 %, Vomissement : 19,6 %, Légers à modérés nécessitant rarement l'arrêt du traitement ↑ AST : 1,8 % ↑ ALT : 1,4 % Peau et annexe (dont rash et prurit) : 10,6 % Hypertension : 2,5 % Phlébite : 1,6 %</p> <p><b>Vanco + aztréonam</b> ↑ AST : 5,1 % ↑ ALT : 6,2 % Peau et annexes (dont rash et prurit) : 19,3 % Hypertension : 4,5 % Phlébite : 3,1 % Nausée : 8,2 % Vomissement : 3,6 % Arrêt médicament dû aux effets secondaires : Tigécycline : 3,5 % Vanco + aztréonam : 5,3 %</p> <p>L'addition du nombre de patients SARM selon les 2 études de phase III ne correspond pas aux données incluses ici. Explication de l'auteur : le regroupement des 2 études est justifié selon méthodologie et protocole de recherche.</p> <p>Auteur mentionne la nécessité d'études supplémentaires pour établir l'efficacité de la tigécycline dans le SARM.</p>

Auteurs-Année	N	Protocole de recherche	Population	Posologie et durée	Résultats	Effets indésirables (EI) Commentaires
Breedt, J, Teras J, Gardovskis J, et coll.	<p>Population ITT : N = 546 pts</p> <p>Population c-mITT: N = 520 Tigécycline: 261 pts Vanco + aztréonam : 259 pts</p> <p>Population CE N = 436 Tigécycline : 223 pts Vanco + Aztréonam : 213 pts</p> <p>Population ME N = 312 pts Tigécycline : 164 pts Vanco + aztréonam : 148 pts</p> <p>Environ 15 % patients diabétiques dans les groupes</p>	<p>Étude contrôlée à répartition aléatoire 1:1, double aveugle Multicentrique</p> <p>Borne de non-infériorité : limite inférieure de l'IC 95 % : <math>\geq -15</math></p>	<p>Pts <math>\geq 18</math> ans Avec infection de la peau et annexes cutanées, y compris cellulite extensive nécessitant intervention chirurgicale ou associée à maladie sous-jacente (ex. diabète, maladie vasculaire périphérique, neuropathie périphérique, insuffisance veineuse).</p> <p>Exclusion : fasciite nécrosante, gangrène, ostéomyélite, maladie hépatique, plasmaphérèse, hémoperfusion, neutropénie, histoire hypersensibilité aux ATB utilisés, circulation artérielle gravement atteinte.</p>	<p>Tigécycline + placebo 100 mg IV dose 1 et 50 mg IV q 12 h en 1 heure <i>ad</i> 14 jours</p> <p>ou</p> <p>Vancomycine 1 g + Aztréonam 2 g IV q 12 h <i>ad</i> 14 jours</p> <p>Ajustement de vanco selon fonction rénale. Pas de monitoring des taux sanguins demandé dans l'étude.</p> <p>Aztréonam pouvait être retiré &gt; 48 h de tx à la discrétion du médecin.</p>	<p><b>Critère d'évaluation primaire :</b> Taux de guérison clinique (au <i>test of cure</i>) 12 à 92 jours après dernière dose dans populations c-mITT et CE. <b>CE</b> Tigécycline : 89,7 % Vanco + Aztréonam : 94,4 % Différence -4,7 (IC 95 % : -10,2 à 0,8) <b>c-mITT</b> Tigécycline : 84,3 % Vanco + Aztréonam : 86,9 % Différence -2,6 (IC 95 % : -9,0 à 3,8)</p> <p><b>Critères secondaires</b> Taux guérison clinique <b>ME</b> Tigécycline : 90,2 % Vanco + Aztréonam : 96,6 % Différence -6,4 (-12,4 à -0,3) <b>Monomicrobien</b> Tigécycline : 92,2 % Vanco + Aztréonam : 96,3 Différence -4,1 (-12,6 à 4,6) <b>Polymicrobien</b> Tigécycline : 87,8 % Vanco + Aztréonam : 97,0 Différence -9,2 (-19,6 à 1,2) Différence ajustée -6,2 (-11,7 à 0,7) <b>SARM(ME)</b> Tigécycline : 83 % (IC 95 % : 35,9-99,6) <b>N = 6</b> Vanco + Aztréonam : 50 % (IC 95 % : 11,8-88,2) <b>N = 6</b> Pas d'analyses statistiques sur différence de l'IC.</p>	<p>Les plus fréquents : <b>Tigécycline</b> Nausée : 25,2 % Vomissement : 12 % <math>\uparrow</math>AST : 1,5 % <math>\uparrow</math>ALT : 1,8 % Taux lymphocyte bas : 4,4 % Taux plaquettes élevé : 15,4 % Peau et annexe (dont rash et prurit) : 7,3 % <b>Vanco + aztréonam</b> Nausée : 5,2 % Vomissement : 2,2 % <math>\uparrow</math>AST : 5,2 % <math>\uparrow</math>ALT : 6,7 % Taux lymphocyte bas : 13,9 % Taux plaquettes élevé : 8,9 % Peau et annexe (dont rash et prurit) : 13,8 % Arrêt médicament dû aux effets secondaires Tigécycline : 2,2 % Vanco + aztréonam : 4,8 % Méthode de répartition aléatoire non décrite. Méthode aveugle partiellement décrite pour médicament; Étude financée par la compagnie; Comparateur aztréonam ne reflète pas la pratique; Dose et ajustement de vanco non disponibles (en IR ou selon taux sanguins); Durée des traitements ATB non disponible.</p>

Auteurs-Année	N	Protocole de recherche	Population	Posologie et durée	Résultats	Effets indésirables (EI) Commentaires
Sachidanand S, Penn RL, Embil JM et coll.	<p>Population ITT : N = 583 pts</p> <p>Population c-mITT: N = 537</p> <p>Tigécycline : 277 pts</p> <p>Vanco + aztréonam : 260 pts</p> <p>Population CE N = 397</p> <p>Tigécycline : 199 pts</p> <p>Vanco + Aztréonam : 198 pts</p> <p>Population ME N = 228 pts</p> <p>Tigécycline : 115 pts</p> <p>Vanco + aztréonam : 113 pts</p> <p>Environ 30 % pts diabétiques dans les groupes.</p>	<p>Étude contrôlée à répartition aléatoire 1:1, double aveugle, multicentrique.</p> <p>Borne de non-infériorité : limite inférieure de l'IC 95 % : <math>\geq -15</math></p>	<p>Pts <math>\geq 18</math> ans</p> <p>Avec infection de la peau et des annexes cutanées nécessitant une thérapie de + de 5 jours y compris cellulite extensive nécessitant intervention chirurgicale ou associée à maladie sous-jacente (ex. diabète, neuropathie périphérique, insuffisance veineuse).</p> <p>Exclusion : pts avec un problème de circulation artérielle pouvant mener à une amputation, fasciite nécrosante, gangrène, ostéomyélite, maladie hépatique, Clcr &lt; 30 ml/min neutropénie.</p>	<p>Tigécycline + placebo 100 mg IV dose 1 et 50 mg IV q 12 h en 1 heure ad 14 jours</p> <p>ou</p> <p>Vancomycine 1 g + Aztréonam 2 g IV q 12 h ad 14 jours</p> <p>Ajustement de vanco selon fonction rénale. Pas de monitoring des taux sanguins demandé dans l'étude mais pouvait être fait au besoin par personne indépendante.</p>	<p><b>Critère d'évaluation primaire :</b></p> <p>Taux de guérison clinique (au <i>test of cure</i>) 12 à 92 jours après dernière dose dans populations c-mITT et CE.</p> <p><b>CE</b></p> <p>Tigécycline : 82,9 %</p> <p>Vanco + Aztréonam : 82,3 %</p> <p>Différence; 0,6 (IC 95 %: -7,4 à 8,6)</p> <p><b>c-mITT</b></p> <p>Tigécycline : 75,5 %</p> <p>Vanco + Aztréonam : 76,9 %</p> <p>Différence -1,5 (IC 95 % : -9,0 à 6,1)</p> <p><b>Critères secondaires</b></p> <p>Taux de guérison clinique <b>ME</b></p> <p><b>Monomicrobien</b></p> <p>Tigécycline : 78,9 %</p> <p>Vanco + Aztréonam : 79,7 %</p> <p>Différence -0,8 (-15,2 à 13,6)</p> <p><b>Polymicrobien</b></p> <p>Tigécycline : 84,1 %</p> <p>Vanco + Aztréonam : 75 %</p> <p>Différence 9,1 (-9,5 à 27,0)</p> <p>Différence ajustée 3,0 (-7,5 à 13,6)</p> <p><b>SARM(ME)</b></p> <p>Tigécycline : 76,2 % (IC 95 % : 52,8-91,8) <b>N = 21</b></p> <p>Vanco + Aztréonam : 81 % (IC 95 % : 58,1-94,6) <b>N = 21</b></p> <p>Pas d'analyses statistiques sur différence de l'IC.</p>	<p>Les plus fréquents :</p> <p><b>Tigécycline</b></p> <p>Nausée : 43,2 %</p> <p>Vomissement : 26,7 %</p> <p>Léger à modéré</p> <p>↑ AST : 2,1 %</p> <p>↑ ALT : 1,0 %</p> <p>Peau et annexe (dont rash et prurit) : 13,7 %</p> <p><b>Vanco + aztréonam</b></p> <p>Nausée : 11 %</p> <p>Vomissement : 5 %</p> <p>↑ AST : 5,0 %</p> <p>↑ ALT : 5,7 %</p> <p>Peau et annexe (dont rash et prurit) : 24,6 %</p> <p>Arrêt médicament dû effet secondaire</p> <p>Tigécycline : 6,2 %</p> <p>Vanco + aztréonam : 4,6 %</p> <p>Méthode aveugle, pas de description de l'évaluation du traitement;</p> <p>Étude financée par la compagnie.</p> <p>Comparateur aztréonam ne reflète pas la pratique.</p> <p>Dose et ajustement de vanco non disponibles (en IR ou selon taux sanguins);</p> <p>Durée des traitements ATB non disponible.</p>

*Revue des antibiotiques utilisés pour le traitement d'une infection à staphylococcus aureus résistant à la méthicilline chez le patient adulte hospitalisé*

Auteurs-Année	N	Protocole de recherche	Population	Posologie et durée	Résultats	Effets indésirables (EI) Commentaires
Florescu I, Beuran M, Dimov R et coll.	Population ITT : N = 157  Population m-mITT : N = 133 Tigécycline : 100 pts Vancomycine : 33 pts  Population ME N = 117 Tigécycline : 86 pts Vancomycine : 31 pts	Étude à répartition aléatoire (3:1), double-aveugle, multicentrique;  Stratifiée selon score APACHE II.	Pts ≥ 18 ans avec un diagnostic d'infection grave ; bactériémie, pneumonie, infection compliquée de la peau et des annexes cutanées, infection intra-abdominale et infectée par SARM, isolé seul ou avec une infection polymicrobienne.  Exclusions : pied diabétique ou ulcère de décubitus > 1 sem., fasciite nécrosante ou gangrène ou suspicion ecthyma gangrénosum ou cellulite crépitante; Maladie hépatique, neutropénie, Clcr < 30 ml/min, ostéomyélite, méningite, choc septique, arthrite septique, endocardite, APACHE II > 30 grossesse/allaitement.	Tigécycline 100 mg suivi de 50 mg IV q 12 h pour 7 à 28 jours  ou  Vancomycine 1 g IV q 12 h dose ajustée selon fonction rénale pour 7 à 28 jours.  ATB ajouté pour infection polymicrobienne (Gram négatif) suspectée.  Diagnostic principal pour population SARM : 69,2 % infection compliquée peau et annexes cutanées; 13,5 % infection intra-abdominale; 9,6 % bactériémie; 6,4 % pneumonie nosocomiale.	<b>Critère d'évaluation primaire</b> : Taux de réponse clinique (au <i>test of cure</i> ) évalué 12 à 37 jours après dernière dose chez population ME et m-mITT. <b>ME</b> : <b>Global</b> : Tigécycline : 81,4 % (IC 95 % : 71,6-89,0) Vancomycine : 83,9 (IC 95 % : 66,3-94,5) Pas d'analyses statistiques sur IC par l'auteur.  IPACc, Apache II < ou =15 Tigécycline : 86,2 % (IC 95 % : 74,6-93,9) <b>N = 58</b> Vancomycine : 86,4 % (IC 95 % : 65,1-97,1) <b>N = 22</b> Pas d'analyses statistiques sur IC par l'auteur.  <b>m-mITT</b> : <b>Global</b> Tigécycline : 75 % (IC 95 % : 65,3-83,1) Vancomycine : 81,8 (IC 95 % : 64,5-93,0) Pas d'analyses statistiques sur IC par l'auteur.  IPACc, Apache II < ou = 15 Tigécycline : 78,3 % (IC 95 % : 66.7-87,3) <b>N = 69</b> Vancomycine : 86,4 % (IC 95 % : 65,1-97,1) <b>N = 22</b> Pas d'analyses statistiques sur IC par l'auteur.  <b>Taux d'éradication</b> ME : 80,2 % tigécycline vs 83,9 % vancomycine m-mITT : 74 % tigécycline vs 81,8 % vancomycine Pas d'analyses statistiques.  Population avec score Apache II > 15 (totalisant moins de 10 % des patients) : Taux de réponse inférieur avec les 2 antibiotiques.	Les plus fréquents : <b>Tigécycline</b> Nausées-vomissements : 41 % Léger à modéré qui ont rarement nécessité l'arrêt du traitement ↑ AST : 0,9 % ↑ ALT : 0,9 % EI urogénitaux : 1,7 % <b>Vancomycine</b> : Nausées-vomissements 17,9 % ↑ AST : 7,7 % ↑ ALT : 7,7 % EI urogénitaux : 10,3 % Entre le début et la fin du traitement, la modification du résultat de clairance de la créatinine chez les patientes recevant tigécycline(↑) et chez celles recevant la vancomycine(↓) était significative.  Étude financée par la compagnie; méthode aveugle non complètement décrite : biais de détection possible pour évaluation clinique. Biais de confusion possible désavantageant la tigécycline, car plus de pneumonies hospitalières dans ce groupe.  Dose et ajustement de vanco non disponibles (en IR ou selon taux sanguins), Durée des traitements ATB non disponible.

*Revue des antibiotiques utilisés pour le traitement d'une infection à staphylococcus aureus résistant à la méthicilline chez le patient adulte hospitalisé*

Auteurs-Année	N	Protocole de recherche	Population	Posologie et durée	Résultats	Effets indésirables (EI) Commentaires
Freire AT, Melnyk V, Kim MJ et coll.	<p>Population ITT : N = 945</p> <p>Population c-mITT : N = 869</p> <p>Tigécycline : 440 pts</p> <p>Imipénem/cilastatine : 429 pts</p> <p>Population CE N = 511</p> <p>Tigécycline N = 268</p> <p>Imipénem/cilastatine : 243 pts</p> <p>Population ME N = 383</p> <p>Tigécycline : 194 pts</p> <p>Imipénem/cilastatine : 189 pts</p>	<p>Étude à répartition aléatoire (1:1), double-aveugle, multicentrique.</p> <p>Stratifiée pour dx pour PAV (pneumonie acquise sous ventilateur) et non PAV et score APACHE II (<math>\leq 15</math> ou <math>&gt; 15</math>)</p> <p>Borne de non-infériorité limite inférieure de l'IC 95 % sur la différence : <math>\geq -15</math></p>	<p>Pts <math>&gt; 18</math> ans</p> <p>Pneumonie acquise en milieu hospitalier.</p> <p>Exclusions : Clcr <math>&lt; 41</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, APACHE II <math>&gt; 30</math>, ATB <math>&gt; 24</math> heures, VIH, autres problèmes pulmonaires graves, enzymes hépatiques augmentées, neutrophiles abaissées.</p> <p>Score Apache II <math>&gt; 15</math> : 25 % pts</p> <p>Pts avec dx VAP : 25 %</p> <p>Pts avec diabète : 19,6 %</p> <p>Bactériémie groupe ME : 15 %</p>	<p>Tigécycline 100 mg suivi de 50 mg IV q 12 h +/- Ceftazidime 2 g IV q 8 h +/- aminoglycoside</p> <p>Imipénem/cilastatine 500 mg-1 g IV q 8 h +/- Vanco 1 g IV q 12 h selon fonction rénale. +/- aminoside</p> <p>Durée de traitement médiane : 10 jours</p> <p>Vancomycine ou placebo : 40,9 % pts tigécycline 47,1 % pts imipénem/cilastatine</p> <p>Ceftazidime ou placebo : 39,6 % pts tigécycline 37,9 % pts imipénem/cilastatine</p> <p>Aminoglycoside 14,3 % des pts pour les 2 groupes</p>	<p>Critère d'évaluation primaire : Taux de réponse clinique (<i>test of cure</i>) 10-21 jours après dernière dose dans population CE et c-mITT.</p> <p>CE :</p> <p>Global :</p> <p>Tigécycline : 67,9 %</p> <p>Imipénem/cilastatine : 78,2 %</p> <p>Différence : -10,4 (IC 95 % : -17,8 à -3,0)</p> <p>PAV</p> <p>Tigécycline : 47,9 % (IC 95 % : 36,1-60,0)</p> <p>Imipénem/cilastatine : 70,1 % (IC 95 % : 57,7-80,7)</p> <p>Différence : -22,2 (IC 95 % : -37,8 à -4,9)</p> <p>Non-PAV</p> <p>Tigécycline : 75,4 % (IC 95 % : 68,7-81,3)</p> <p>Imipénem/cilastatine : 81,3 % (IC 95 % : 74,7-86,7)</p> <p>Différence : -5,9 (IC 95 % : -14,5 à 3,0)</p> <p>c-mITT :</p> <p>Global</p> <p>Tigécycline : 62,7 %</p> <p>Imipénem/cilastatine : 67,6 %</p> <p>Différence : -4,8 (IC 95 % : -11,0 à 1,3)</p> <p>PAV</p> <p>Tigécycline : 46,5 % (IC 95 % : 37,6-55,5)</p> <p>Imipénem/cilastatine : 57,8 % (IC 95 % : 48,2-66,9)</p> <p>Différence : -11,3 (IC 95 % : -24,6 à 2,0)</p> <p>Non-PAV</p> <p>Tigécycline : 69,3 % (IC 95 % : 63,9-74,4)</p> <p>Imipénem/cilastatine : 71,2 % (IC 95 % : 65,9-76,2)</p> <p>Différence : -1,9 (IC 95 % : -9,4 à 5,6)</p> <p>SARM(ME)</p> <p>PAV</p> <p>Tigécycline : 47,1 % N = 17</p> <p>Imipénem/cilastatine : 73,7 % N = 19</p> <p>Non-PAV</p> <p>Tigécycline : 40,0 % N = 10</p> <p>Imipénem/cilastatine : 81,8 % N = 11</p>	<p>Les plus fréquents :</p> <p>Nausée/vomissement : Tigécycline : 15,4 %/12,6 %</p> <p>Imipénem/cilastatine : 7,9 %/7,3 %</p> <p>Diarrhée : Tigécycline : 10,5 %</p> <p>Imipénem/cilastatine : 15,0 %</p> <p>Leucocytose : Tigécycline : 10,1 %</p> <p>Imipénem/cilastatine : 9,0 %</p> <p>Décès : Tigécycline : 14,1 %</p> <p>Imipénem/cilastatine : 12,2 %</p> <p>Arrêt du médicament dû à effet secondaire : Tigécycline : 10,9 %</p> <p>Imipénem/cilastatine : 6,6 %</p> <p>Étude financée par la compagnie. Maintient de l'aveugle pour méthode de répartition incertain. Dose moyenne des médicaments absente.</p>

### ANNEXE 3 ANALYSE DE LA FDA-TIGÉCYCLINE

#### ANALYSE DE LA FDA CONCERNANT LA MORTALITÉ ASSOCIÉE À LA TIGÉCYCLINE

Patients with outcome of death by infection type[34]			
Infection Type	Tygacil deaths/total patients (%)	Comparator Antibiotics deaths/total patients (%)	Risk Difference* (95% Confidence Interval)
cSSSI	12/834 (1,4 %)	6/813 (0,7 %)	0,7 (-0,3; 1,7)
cIAI	42/1382 (3,0 %)	31/1393 (2,2 %)	0,8 (-0,4; 2,0)
CAP	12/424 (2,8 %)	11/422 (2,6 %)	0,2 (-2,0; 2,4)
HAP	66/467 (14,1 %)	57/467 (12,2 %)	1,9 (-2,4; 6,3)
Non-VAP†	41/336 (12,2 %)	42/345 (12,2 %)	0,0 (-4,9; 4,9)
VAP†	25/131 (19,1 %)	15/122 (12,3 %)	6,8 (-2,1; 15,7)
RP	11/128 (8,6 %)	2/43 (4,7 %)	3,9 (-4,0; 11,9)
DFI	7/553 (1,3 %)	3/508 (0,6 %)	0,7 (-0,5; 1,8)
<b>Overall Adjusted</b>	150/3788 (4,0 %)	110/3646 (3,0 %)	0,6 (0,1; 1,2) **

cSSSI = Infection compliquée de la peau et annexes cutanées; cIAI = Infections intra-abdominales compliquées; CAP = pneumonie acquise en communauté; HAP = pneumonie nosocomiale; VAP = pneumonie sous ventilateur; RP = pathogènes résistants; DFI = infection du pied diabétique.

\*Différence de risque = la différence entre le pourcentage de patients décédés dans les groupes tigécycline et le comparateur. L'IC 95 % pour chaque infection a été calculé en utilisant la méthode d'approximation normale sans facteur de correction pour la continuité.

† Sous-groupe de la population HAP

\*\* Estimation globale ajustée de la différence de risques (modèle à effet aléatoire ajusté selon le poids de l'étude)



## **ANNEXE 4 RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE**

---

Une recherche a été effectuée pour chacun des antibiotiques ainsi que pour le sujet général « methicillin-resistant staphylococcus aureus ». Plusieurs limites ont été incluses. Pour terminer, certaines recherches supplémentaires ont permis de préciser des situations cliniques particulières (ex. grossesse, pédiatrie). Les bases de données de Medline (Pubmed) et Embase ont été le plus souvent consultées. D'autres, comme Cochrane Central Register of Controlled-Trials ainsi que plusieurs sites Internet mentionnés dans la bibliographie, ont permis de mener à terme la recherche.

### **MOTS-CLÉS PRINCIPAUX:**

METHICILLIN-RESISTANT STAPHYLOCOCCUS AUREUS, DAPTOMYCIN, LINEZOLID, TELAVANCIN, TIGECYCLINE

### **EXEMPLES :**

#### **Recherche générale :**

**Search** methicillin-resistant staphylococcus aureus

**Limits:** Humans, Clinical Trial, Meta-Analysis, Practice Guideline, Randomized Controlled Trial, English, French, Young Adult: 19-24 years, Adult: 19-44 years, Middle Aged: 45-64 years, Middle Aged + Aged: 45+ years, Aged: 65+ years, 80 and over: 80+ years

("daptomycin"[MeSH Terms] OR "daptomycin"[All Fields]) AND ("infant"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms] OR "adolescent"[MeSH Terms])

("daptomycin"[MeSH Terms] OR "daptomycin"[All Fields]) AND ("pregnancy"[MeSH Terms] OR "pregnancy"[All Fields])

#### **Daptomycin embase**

1. exp Staphylococcus aureus/
2. exp Staphylococcus infection/
3. (staphylococc\* and infectio\*).mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer name]
4. exp methicillin resistant Staphylococcus aureus/
5. exp penicillin resistance/
6. (methicillin\* and resist\*).mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer name]
7. (penicillin\* and resist\*).mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer name]
8. (oxacillin\* and resist\*).mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer name]
9. 1 or 3 or 2
10. 8 or 6 or 4 or 7 or 5
11. 10 and 9
12. exp daptomycin/
13. daptomycin\*.mp.
14. LY 146032.mp.
15. 13 or 12 or 14
16. 11 and 15
17. limit 16 to (human and (english or french))
18. limit 17 to (article or report or "review")
19. limit 18 to (article or report)

**Daptomycin medline**

1. exp Staphylococcal Infections/
2. exp Staphylococcus aureus/
3. (staphylococc\* and infectio\*).mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word, unique identifier]
4. exp Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus/
5. 4 or 1 or 3 or 2
6. exp Methicillin Resistance/
7. exp Penicillin Resistance/
8. (penicillin\* and resistan\*).mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word, unique identifier]
9. (methicillin\* and resistan\*).mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word, unique identifier]
10. (oxacillin\* and resistan\*).mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word, unique identifier]
11. 8 or 6 or 7 or 10 or 9
12. 11 and 5
13. exp Daptomycin/
14. daptomycin\*.mp.
15. LY 146032.mp. or Daptomycin/
16. 13 or 15 or 14
17. 16 and 12
18. limit 17 to (humans and (english or french))

## **ANNEXE 5 LISTE DES ABRÉVIATIONS UTILISÉES**

---

ACMETS : agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé  
APACHE II : Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II  
ATB : antibiotique  
CCRCT : Cochrane Central Register of Controlled Trials  
CE : cliniquement évaluable (population)  
CHU : centre hospitalier universitaire  
Cie : compagnie  
Clcr : clairance de la créatinine  
CMI : concentration minimale inhibitrice  
c-mITT : intention de traiter modifiée (population cliniquement évaluable)  
CPK : créatine phosphokinase  
Créat sér : créatinine sérique  
CVVH : thérapie de remplacement rénale continue (Continuous veno-venous hemofiltration)  
CYP 450 : cytochrome p-450  
DAL : dalbavancine  
Dx : diagnostic  
EMA : Agence européenne des médicaments (European Medicines Agency)  
ERV : entérocoque résistant à la vancomycine  
FDA : Food and Drug Administration  
GLY : glycopeptide  
Gr : groupe  
HD : hémodialyse  
IC : intervalle de confiance  
Icr : intervalle de crédibilité  
IDSA : Infectious Diseases Society of America  
INESSS : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux  
INSPQ : Institut national de santé publique du Québec  
IPAC : infection de la peau et des annexes cutanées  
IPACc : infection compliquée de la peau et des annexes cutanées  
IR : insuffisance rénale  
ITT : intention de traiter  
LCR : liquide céphalo-rachidien  
LZD : linézolide  
ME : microbiologiquement évaluable (population)  
mITT : intention de traiter modifiée (population)  
m-mITT : intention de traiter modifiée (population microbiologiquement évaluable)  
OR : odds ratio (rapport de cote)  
PAV : pneumonie acquise sous ventilateur  
PP : per protocole (population)  
PGTM : programme de gestion thérapeutique des médicaments  
Pop : population  
Poso : posologie  
Pts : patients  
RAMQ : Régie de l'assurance maladie du Québec  
RIN : rapport international normalisé  
RR : risque relatif  
SARM : staphylococcus aureus résistant à la méthicilline

*Revue des antibiotiques utilisés pour le traitement d'une infection à staphylococcus aureus résistant à la méthicilline chez le patient adulte hospitalisé*

SARM-ME : staphylococcus aureus résistant à la méthicilline - microbiologiquement évaluable (population)

SASM : staphylococcus aureus sensible à la méthicilline

SNC : système nerveux central

STD : standard

T $\frac{1}{2}$  : demi-vie

TEI : teicoplanin

Télav : télavancine

TMP-SMX : triméthoprim- sulfaméthoxazole

Tx : traitement

VIH : virus de l'immunodéficience humaine

VAN : vancomycine

Vd : volume de distribution